ヌーカラ皮下注用100mg

製造販売承認申請書添付資料

第２部（モジュール２）CTDの概要（サマリー）

2.6.　非臨床試験の概要文及び概要表

2.6.6.　毒性試験の概要文
2.6.7.　毒性試験概要表

グラクソ・スミスクライン株式会社

May 12 2015 16:44:25

非臨床概要 毒性試験の目次

項目 - 頁

2.6.6. 毒性試験の概要文 ..... 2.6.6 - p.1
2.6.6.1. まとめ ..... 2.6.6 - p.1
2.6.6.2. 単回投与毒性試験 ..... 2.6.6 - p.3
2.6.6.3. 反復投与毒性試験 ..... 2.6.6 - p.4
2.6.6.4. 遺伝毒性試験 ..... 2.6.6 - p.6
2.6.6.5. がん原性試験 ..... 2.6.6 - p.6
2.6.6.6. 生殖発生毒性試験 ..... 2.6.6 - p.7
2.6.6.7. 局所刺激性試験 ..... 2.6.6 - p.8
2.6.6.8. その他の毒性試験 ..... 2.6.6 - p.9
2.6.6.9. 考察及び結論 ..... 2.6.6 - p.16
2.6.6.10. 図表 ..... 2.6.6 - p.20
2.6.6.11. 参考文献 ..... 2.6.6 - p.20
2.6.6.12. 補遺 1 ..... 2.6.6 - p.23
2.6.6.13. 補遺 2 ..... 2.6.6 - p.24
2.6.7. 毒性試験概要表 ..... 2.6.7 - p.1
2.6.7.1. 毒性試験：一覧表 ..... 2.6.7 - p.1
2.6.7.2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧 ..... 2.6.7 - p.4
2.6.7.3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧 ..... 2.6.7 - p.5
2.6.7.4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 ..... 2.6.7 - p.6
2.6.7.5. 単回投与毒性試験 ..... 2.6.7 - p.7
2.6.7.6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 2.6.7 - p.7
2.6.7.7. 反復投与毒性試験：重要な試験 ..... 2.6.7 - p.8
2.6.7.8. In Vitro 遺伝毒性試験 ..... 2.6.7 - p.12
2.6.7.9. In Vivo 遺伝毒性試験 ..... 2.6.7 - p.12
2.6.7.10. がん原性試験 ..... 2.6.7 - p.12
2.6.7.11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 ..... 2.6.7 - p.12
2.6.7.12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験 ..... 2.6.7 - p.13
2.6.7.13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 ..... 2.6.7 - p.14
2.6.7.14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生に関する試験 ..... 2.6.7 - p.15
2.6.7.15. 新生児を用いた試験 ..... 2.6.7 - p.17
2.6.7.16. 局所刺激性試験 ..... 2.6.7 - p.18

2.6.7.17. その他の試験 ..... 2.6.7 - p.19

2.6.6 及び 2.6.7 の略号等一覧

略語（略称）	内容
ADA	抗メポリズマブ抗体
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積
BALF	気管支肺胞洗浄液
C24h	投与 24 時間後の血漿中濃度
Cmax	最高血漿中濃度
GLP	医薬品の安全性試験の実施に関する基準
IgG	免疫グロブリン G
IL	インターロイキン
M.corti	*Mesocestoides corti*
MDS	Mepolizumab Drug Substance
NGHC	非グリコシル化重鎖
NOAEL	無毒性量
NZW ウサギ	New Zealand White ウサギ
pc	post coitum (妊娠)
PK	薬物動態
pp	post partum (生後)
rhIL-2	遺伝子組換えヒト IL-2
rhIL-5	遺伝子組換えヒト IL-5
RS	呼吸器合胞体
t1/2	消失半減期
TK	トキシコキネティクス

2.6.6.　毒性試験の概要文

2.6.6.1.　まとめ

メポリズマブ（遺伝子組換え）（以下、メポリズマブ）の薬力学的及び薬物動態学的特性を考慮して、毒性学的評価を実施した。メポリズマブが薬理活性を示すサルを用いて静脈内投与による単回投与毒性試験、皮下及び静脈内投与による最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験、並びに静脈内投与による生殖発生毒性試験、皮下投与による局所刺激性試験及びヒト組織交差反応性試験を実施した。更に、相同抗体の SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を用いて、マウスの受胎能、胚・胎児発生及び免疫毒性を評価した。主要な試験は GLP に準拠して実施した。

初期の臨床開発計画ではメポリズマブの 750 mg までの静脈内投与が予定されていたため、ほとんどの毒性試験を静脈内投与で実施した。その後、臨床で皮下投与についても検討することになったため、6 ヵ月間投与試験では皮下投与も実施した。ヒト及びサルの静脈内投与時におけるメポリズマブの消失半減期（t1/2）はいずれも 2～3 週間であることから、サルを用いた毒性試験の投与スケジュールは臨床投与スケジュールを考慮し、1 ヵ月間隔とした。ヒトにおける用法・用量は 1 回 100 mg の 4 週間ごとの皮下投与を予定している。

毒性試験に用いた被験物質一覧を表 2.6.6-8 に示した。本項におけるすべての用量及び濃度は精製抗体の名目濃度として表した。本剤は新添加物を含有しない。製造工程の変更によって、メポリズマブの生化学的特性及び生物活性に意義のある変化は認められなかった（2.3.S.2.6.）。また、製剤中に新規の不純物はみられず（2.3.P.5.5.）、不純物に関連する毒性学的懸念は認められなかった。これらのことから、主要な毒性試験で用いられた被験物質は最終製剤と同等であると考えられる。

主要な毒性試験の一覧を表 2.6.6-1 に示し、主な所見を以下に示す。

表 2.6.6-1　主要毒性試験一覧

試験項目及び期間	投与経路	動物種等	被験物質
単回投与毒性試験	静脈内	カニクイザル	メポリズマブ
反復投与毒性試験			
2 ヵ月間	静脈内	カニクイザル	メポリズマブ
6 ヵ月間	皮下	カニクイザル	メポリズマブ
	静脈内		
生殖発生毒性試験			
受胎能及び胚・胎児発生	静脈内	CD-1 マウス	SB-264091[a]
出生前・後発生	静脈内	カニクイザル	メポリズマブ
局所刺激性試験	皮下	カニクイザル	メポリズマブ
その他の毒性試験			
免疫毒性	腹腔内	C57bl マウス	SB-264091[a]
（寄生虫感染に対する宿主防御）			
組織交差反応性	In vitro	ヒト	メポリズマブ

a = ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体

単回投与毒性試験

サルに 304 mg/kg までのメポリズマブを単回静脈内投与した結果、薬理作用に基づく血中好酸球数の減少が認められたが、忍容性は良好であった。

反復投与毒性試験

サルに 1 ヵ月間隔でメポリズマブの 10 mg/kg を皮下投与又は 100 mg/kg までを静脈内投与したところ、最長 6 ヵ月間（7 回投与）の試験期間中に継続的なメポリズマブの曝露が確認された。薬理作用に基づく血中好酸球数の減少（投与前値の 80%以上）がみられたが、休薬により回復性を示した。10 mg/kg の皮下及び静脈内投与時の曝露量は同程度であり、観察された所見も同様・同程度であった。一般状態、体重、心電図検査、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量及び病理組織学的検査等にメポリズマブ投与による悪影響は認められず、6 ヵ月間投与試験における皮下及び静脈内投与による無毒性量はそれぞれ 10 及び 100 mg/kg と推定された。

生殖発生毒性試験

SB-264091 を用いたマウスの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験において、50 mg/kg までを、雄には交配開始 5 週間前より交配期間終了まで週 1 回（計 5～6 回）、雌には交配開始 2 週間前より妊娠 14 日まで週 1 回（計 6～7 回）静脈内投与した結果、交尾能、受胎能及び胚・胎児発生に悪影響は認められなかった。親動物の受胎能及び生殖能並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 50 mg/kg と推定された。

サルを用いた出生前及び出生後の発生に関する試験では、メポリズマブの 100 mg/kg までを妊娠 20～140 日に月 1 回（計 5 回）静脈内投与した結果、母体毒性並びに妊娠、分娩及び出生児の生存性及び発達に対する影響は認められなかった。また、出生児の血清中免疫グロブリン測定及びリンパ球サブセット解析結果に悪影響はみられず、三種混合ワクチン（Tripedia®）に対する抗体反応も正常であった。抗メポリズマブ抗体（ADA）が 10 mg/kg の母動物 1 例及びその出生児より検出された。乳汁中及び出生児の血漿中でメポリズマブが検出され、乳汁移行性及び胎盤通過性が認められた。母動物の生殖能及び出生児の発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg と推定された。

局所刺激性試験

125 mg/site のメポリズマブをサルの大腿部に皮下投与した結果、投与 24 時間後までに軽微～軽度の発赤が投与部位に認められたが、媒体投与部位においても同様の所見が認められた。また、サルの反復投与毒性試験で 10 mg/kg のメポリズマブを反復皮下投与した結果、明らかな刺激性は認められなかった。

免疫原性

サルにメポリズマブを皮下又は静脈内反復投与した結果、メポリズマブの免疫原性は弱いことが示された。ADA が検出された動物ではメポリズマブの曝露量が低下したが、ADA に関連する悪影響は認められなかった。

免疫毒性

毒性試験、臨床試験及び薬理作用に基づいて評価した結果、メポリズマブが免疫毒性を示す可能性は低いと考えられた。メポリズマブ投与により寄生蠕虫のクリアランスが妨げられる可能性はあるが、寄生虫に対して易感染性になる可能性や再感染に対する抵抗性の獲得（無菌免疫の確立）を妨げる可能性はないことが示唆された。

組織交差反応性

ヒト組織交差反応性試験において、メポリズマブは高い特異性でリンパ系組織（主に白血球系細胞）に分布し、非特異的に他の組織・細胞に結合する可能性はほとんどないことが示唆された。

不純物・同等性

目的物質及び製造工程由来不純物に関連する毒性学的懸念はない。製造工程変更により生じたわずかな生化学的変動（糖鎖を含む）は、in vitro 又は in vivo においてメポリズマブの生物活性、薬物動態学的特性及び免疫化学的性質に対し影響を及ぼさないことが示された。これらのことから、主要な毒性試験で用いられた被験物質は最終製剤と同等であると考えられる。

2.6.6.2.　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験一覧を表 2.6.6-2 に示した。

表 2.6.6-2　単回投与毒性試験一覧

動物種/系統	動物数/性/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	GLP 適用	実施施設	報告書番号（資料番号）
カニクイザル	1M/1F	静脈内	0, 3, 304	単回	適	GSK	SB-240563/RSD-100F0G/1 (4.2.3.1.)

M = 雄、F = 雌
GSK = GlaxoSmithKline (米国)

2.6.6.2.1.　サル

各群雌雄各 1 匹のサルに 0（媒体：リン酸緩衝食塩液、pH 7.3）、3 及び 304 mg/kg のメポリズマブを単回静脈内投与し、1 ヵ月間の観察期間終了後に剖検した（SB-240563/RSD-100F0G/1）。

試験成績の概略を 2.6.7.5.に示した。全例の血漿中で投与 28 日後においてもメポリズマブが検出された。AUC は概して投与量増加の割合に比例して増加し、曝露量（Cmax 及び AUC）に性差はみられなかった。t1/2 は 11.4 日（9.9～12.4 日）であった。

試験期間を通じてメポリズマブの忍容性は良好であり、一般状態及び体重の変化は認められなかった。304 mg/kg 群の雌では、投与前値と比べて血中好酸球数の減少がみられたが、心電図検査、眼科学的検査、血液生化学的検査、尿検査、リンパ球サブセット解析（フロー

サイトメトリー法）、マイトジェン刺激幼若化応答、剖検、器官重量及び病理組織学的検査において悪影響は認められなかった。更に、ADA も検出されなかった。

2.6.6.3.　反復投与毒性試験

メポリズマブをサルに 2 ヵ月間静脈内投与及び 6 ヵ月間皮下又は静脈内投与して反復投与毒性を評価した。反復投与毒性試験一覧を表 2.6.6-3 に示した。

表 2.6.6-3　反復投与毒性試験一覧

動物種/系統	動物数/性/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	GLP 適用	実施施設	報告書番号（資料番号）
カニクイザル	2M/2F	静脈内	0, 0.05, 0.5, 5, 50	2 ヵ月間（1 ヵ月間隔、計 2 回）	適	GSK	SB-240563/RSD-100KN9/1 (4.2.3.2.)
カニクイザル	3M/3F	皮下 静脈内	0, 10 0, 10, 100	6 ヵ月間（1 ヵ月間隔、計 7 回）	適	GSK	SB-240563/RSD-100X0L/2 (4.2.3.2.)

M = 雄、F = 雌
GSK = GlaxoSmithKline (米国)

2.6.6.3.1.　サル 2 ヵ月間投与試験

各群雌雄各 2 匹のサルに 0（媒体：20 mM リン酸ナトリウム、6.2%スクロース及び 0.02%ポリソルベート 80、pH 7.0）、0.05、0.5、5 及び 50 mg/kg のメポリズマブを 1 ヵ月間隔で 2 回（試験 1 及び 29 日）静脈内投与し、その後 3 ヵ月間観察を行った（SB-240563/RSD-100KN9/1）。高用量は単回投与毒性試験の結果（2.6.6.2.）を考慮し、50 mg/kg に設定した。メポリズマブの薬理作用を評価するため、メポリズマブの 2 回目投与後、好酸球増加の誘発を目的として、遺伝子組換えヒト IL-2（rhIL-2）である Proleukin®の 22 µg/kg を全投薬群及び rhIL-2 対照群（rhIL-2 のみを投与）に試験 30 日より隔日で試験 40 日まで計 6 回皮下投与した。一般状態観察、体重測定、心電図検査、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析（フローサイトメトリー法）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、ADA 測定、TK 試験を実施した。動物は試験終了後に屠殺しなかった。

試験成績の概略を 2.6.7.7.1.に示した。メポリズマブの曝露量（Cmax 及び AUC）は、概して投与量増加の割合に比例して増加し、性差はみられなかった。いずれの群においても、ADA は検出されなかった。

いずれの群においても忍容性は良好であり、一般状態観察、体重測定、心電図検査、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析、血液生化学的検査及び尿検査において、メポリズマブ投与による影響は認められなかった。

血液学的検査では、好酸球数の減少が認められた。5 mg/kg 以上の群では、初回投与後に投与前値から 89～94%の減少（試験 27 日）がみられ、メポリズマブの血漿中濃度との相関性が認められた。2 回目投与後、約 7 週間（試験 77 日）においても依然として 82～88%の好酸球数減少が認められ、それに関連してメポリズマブは 2 回目投与後最長 50 日まで血漿中に検出された。rhIL-2 投与後、対照群では試験 41 日に著しい好酸球数増加がみられたが、

0.5 mg/kg 以上の群では対照群と比べて好酸球数の増加が 85%以上抑制された。メポリズマブの 2 回目投与後 70 日（試験 99 日）では全投薬群の好酸球数は回復又は回復傾向を示した。

以上より、メポリズマブの薬理作用に関連する血中好酸球数減少がみられたが、いずれの投薬群においても悪影響は認められなかったことから、無毒性量は 50 mg/kg と推定された。

2.6.6.3.2.　サル 6 ヵ月間投与試験

各群雌雄各 3 匹のサル（24 匹中 23 匹は 2 ヵ月間投与試験に用いた動物を十分な休薬期間（最終投与後約 9 ヵ月間）を設けて使用）にメポリズマブを 1 ヵ月間隔で 7 回（試験 1、29、59、85、114、141 及び 169 日）、皮下投与（0 及び 10 mg/kg）又は静脈内投与（0、10 及び 100 mg/kg）し、最終投与 1 週間後に剖検した（SB-240563/RSD-100X0L/2）。静脈内投与の高用量は単回（2.6.6.2.）及び 2 ヵ月間（2.6.6.3.1.）投与試験の結果を考慮し、予定最大臨床静脈内投与量の 10 mg/kg の 10 倍の 100 mg/kg に設定した。対照群には媒体（20 mM リン酸ナトリウム、6.2%スクロース及び 0.02%ポリソルベート 80、pH 7.0）を皮下及び静脈内の両方に投与した。投与容量は皮下投与で 0.44 mL/kg、静脈内投与で 4.4 mL/kg とした。本試験には、2 ヵ月間投与試験の動物も試験期間終了後約 6 ヵ月間の休薬後に用い、用量の低かった順に雌雄各 1 例ずつを対照群より割り当てた。本試験では、一般状態観察、体重測定、心電図検査、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析（フローサイトメトリー法）、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、気管支肺胞洗浄液（BALF）検査、ADA 測定、TK 試験、剖検、器官重量及び病理組織学的検査を実施した。また、試験終了時に肋骨切片標本を作製して骨髄中の好酸球系細胞（成熟及び未成熟細胞）数を評価した。

試験成績の概略を 2.6.7.7.2.に示した。反復投与により血漿中メポリズマブ濃度は増加し、皮下及び静脈内投与いずれにおいても 4 回目投与時に定常状態に達した。10 mg/kg を皮下又は静脈内投与したときの AUC は同程度であった。静脈内投与したときの曝露量（Cmax 及び AUC）は概して投与量増加の割合に比例して増加した。5 回目投与時の AUC は皮下及び静脈内投与いずれも初回投与時よりも約 30～50%高値で、メポリズマブの t1/2（約 13 日）から予想される変化であった。明らかな性差はみられなかった。試験 4 ヵ月目に採取した全投薬群の BALF よりメポリズマブが検出されたが、その濃度は血漿中の 1/500 以下であった。皮下及び静脈内投与ともに、投薬群で ADA は検出されなかった。しかしながら、対照群において試験終了時に 3/6 例で ADA が検出された（47～209 ng/mL）。その原因は不明であるが、自然抗体の関与が考えられる。自然抗体は意図的な感作なしに、多くの動物種の血清中に存在し、免疫グロブリンを含むさまざまな自己及び外来性蛋白質に結合し[Casali, 1996; Fischel, 1992]、非特異的刺激によりその抗体価は上昇することが知られている[Bos, 1989; Gearing, 1986]。

一般状態、体重測定、心電図検査、眼科学的検査、リンパ球サブセット解析及び血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査においてメポリズマブ投与に関連した影響はみられなかった。

血液学的検査では、試験期間を通じて全投薬群で投与前値から概して 80%以上の好酸球数減少がみられた。試験終了時の骨髄では、投薬群で好酸球系細胞数が減少する傾向がみられたものの、減少数は少なく好酸球前駆細胞の枯渇は認められなかった。

BALF 検査では細胞の絶対数に影響はみられなかったが、全投薬群において投与前値から減少する傾向が認められた。

投与部位の病理組織学的検査において、皮下投与では対照群の雄 1 例に軽微な限局性線維化、10 mg/kg 群の雄 1 例に軽微な混合炎症細胞浸潤が観察されたのみで、明らかな刺激性は認められなかった。静脈内投与ではいずれの群においても血管周囲の混合炎症細胞浸潤、出血及び線維化が観察されたが、投薬群ではその対照群と同程度又は低頻度であった。いずれの刺激性変化も投与の物理的影響によるものと考えられた。

生殖器については、静脈内投与 10 mg/kg 群のそれぞれ 1 例に軽微な精細管萎縮及び嚢胞がみられたが、100 mg/kg 群ではみられず、用量相関性がみられなかったことから、メポリズマブに関連した変化ではないと考えられた。

以上より、メポリズマブの薬理作用に関連する血中好酸球数減少が低用量群よりみられたが、いずれの投与群においても悪影響は認められなかったことから、皮下及び静脈内投与時の無毒性量はそれぞれ 10 及び 100 mg/kg と推定された。

2.6.6.4.　遺伝毒性試験

メポリズマブは抗体医薬品であり、DNA 及び他の染色体成分に直接相互作用しないと考えられることから[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]、遺伝毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.5.　がん原性試験

メポリズマブはげっ歯類に対して薬理活性を示さないと考えられることから（2.6.2.）、標準的ながん原性試験の実施は不適当であり、相同蛋白質を用いたがん原性試験を実施する意義も限定的とされている[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]。相同抗体の SB-264091 は短期投与試験で免疫原性を示したため、標準的なげっ歯類を用いた 2 年間のがん原性試験を実施することは現実的ではない。また、メポリズマブはサルの反復投与毒性試験において免疫抑制や細胞増殖を誘導せず、発がん性を示唆する所見は認められなかったことから、がん原性試験は実施しなかった[薬食審査発 0323 第 1 号通知, 2012]。

IL-5 及び好酸球の腫瘍免疫監視機構における役割は明らかにされていない。げっ歯類の腫瘍モデルでは、IL-5 阻害による腫瘍増殖の促進と抑制の両方が報告されている[Simson, 2007; Wong, 1999]。同様に、腫瘍関連組織における好酸球についても、腫瘍の増殖と抑制の両方への関与が報告されている[Cormier, 2006; Lowe, 1981; Samoszuk, 1997]。IL-5 又は好酸球欠損マウスにおける腫瘍免疫監視機構への影響に関する知見は得られておらず、腫瘍免疫監視機構における IL-5 及び好酸球の関与の有無については不明である。

臨床試験（好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象としたプラセボ対照試験）において、プラセボ群及びメポリズマブ群で悪性腫瘍の発現頻度は同程度であり（2.5.5.4.4.4.）、IL-5 阻害と腫瘍増殖リスクを増加させるような免疫抑制又は宿主抵抗性の低下との間に関連性はないと考えられる。以上より、証拠の重み付け（weight of evidence）に基づき、メポリズマブのヒトにおける発がん性のリスクは低いと考えられる。

2.6.6.6.　生殖発生毒性試験

サルの出生前及び出生後の発生に関する試験を実施した。また、マウスで薬理活性を示す相同抗体である SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）（2.6.2.2.4.3.）を用いて、マウスの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験を実施した。生殖発生毒性試験一覧を表 2.6.6-4 に示した。

表 2.6.6-4　生殖発生毒性試験一覧

試験種	動物種/系統	動物数/性/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	GLP 適用	実施施設	報告書番号（資料番号）
受胎能及び胚・胎児発生 [a]	マウス (CD-1)	25M/25F	静脈内	0, 0.5, 50	週 1 回 [b]	適	GSK	SB-240563/RSD-100P8V/1 (4.2.3.5.1.)
出生前・後発生	カニクイザル	12F	静脈内	0, 10, 100	妊娠 20～140 日（1 ヵ月間隔、計 5 回）	適	[redacted]	CD2003/01020/00 (4.2.3.5.3.)

M = 雄、F = 雌
a = 相同抗体の SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を投与
b = 雄には交配開始 5 週間前より交配期間終了まで週 1 回（計 5～6 回）、雌には交配開始 2 週間前より妊娠 14 日まで週 1 回（計 6～7 回）静脈内投与
GSK = GlaxoSmithKline (米国)、[redacted] = [redacted] (ドイツ)

2.6.6.6.1.　受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

各群雌雄各 25 匹のマウスに SB-264091 の 0（媒体：20 mM リン酸ナトリウム、150 mM 塩化ナトリウム、pH 7.4）、0.5 及び 50 mg/kg を、雄には交配開始 5 週間前より交配期間終了まで週 1 回（計 5～6 回）、雌には交配開始 2 週間前より妊娠 14 日まで週 1 回（計 6～7 回）静脈内投与した。雄動物は交尾成立後又は交配後に剖検し、雌動物は妊娠 18 日に帝王切開し、胎児検査を実施した（SB-240563/RSD-100P8V/1）。高用量はマウス静脈内反復投与試験（2.6.6.8.1.1.）の結果を基に設定した。

試験成績の概略を 2.6.7.12.に示した。50 mg/kg 群の雌 2 例が死亡した（3 又は 5 回目の投与当日）。死因特定に至る所見は認められなかったが、SB-264091 を用いたマウスの単回及び 3 回反復投与試験（2.6.6.8.1.1.）において抗 SB-264091 抗体が認められていることから、これらの雌 2 例は抗 SB-264091 抗体産生によるアナフィラキシー様反応により死亡したと考えられる。また、50 mg/kg 群の雄 1 例が初回投与 4 日後に死亡したが、死因は不明であった。

親動物の体重及び摂餌量に投与による影響はみられなかった。また、親動物の器官重量測定及び剖検においても投与に関連した影響はみられず、精子数及び精子運動率にも投与による影響は認められなかった。

性周期、交尾率、交尾成立時間、受胎率、黄体数、着床数、吸収胚数、死亡及び生存胎児数、胎児体重並びに胎児検査（外表・内臓・骨格）に投与による影響は認められなかった。

以上より、雌雄親動物の受胎能及び生殖能、並びに胚・胎児発生に対する SB-264091 の無毒性量はいずれも 50 mg/kg と推定された。

2.6.6.6.2.　出生前及び出生後の発生に関する試験

各群 12 匹の妊娠サルにメポリズマブの 0（媒体：20 mM リン酸ナトリウム、6.2%スクロース及び 0.02%ポリソルベート 80、pH 7.0）、10 及び 100 mg/kg を妊娠 20、50、80、110 及び 140 日に静脈内投与し、自然分娩させた（CD2003/01020/00）。母動物について、一般状態観察、体重・摂餌量測定、リンパ球サブセット解析、血液学的検査、血漿中及び乳汁中薬物濃度測定、ADA 測定、免疫グロブリン測定を実施した。出生児については、一般状態観察、体重測定、リンパ球サブセット解析、血液学的検査、血漿中薬物濃度測定、ADA 測定、免疫グロブリン測定を実施した。また、免疫機能への影響を評価するため、生後約 7 ヵ月の時点で Tripedia®（ジフテリア、破傷風トキソイド及び無菌体百日咳混合ワクチン）を接種し、ワクチン抗原に対する抗体価を測定した。

試験成績の概略を 2.6.7.14.に示した。母動物における初回投与後の C24h 及び AUC は投与量増加の割合を下回って増加した。5 回目投与時の t1/2 は 13 日であった。母動物の血漿中メポリズマブ濃度は、サルの 6 ヵ月間投与試験と同程度であった。乳汁中では、100 mg/kg 群において分娩後 14（6/7 例）及び 28 日（2/7 例）にメポリズマブが検出され、乳汁移行性が認められたが、乳汁中メポリズマブ濃度は各検査日の母動物の血漿中濃度の 0.5%未満であった。出生児では、生後 14（サンプリング初日）～91 日にメポリズマブが血漿中に検出され、血漿中濃度は母動物の約 2～3 倍であったことから、胎盤通過性によるものと考えられた。出生児の AUC（血漿中濃度からの計算値）は投与量増加の割合を下回って増加し、t1/2 は約 15 日と推定された。

母動物にメポリズマブ投与による死亡は認められず、一般状態、体重及び摂餌量において投与による悪影響はみられなかった。血液学的検査では、10 及び 100 mg/kg 群において妊娠 80 日に投与前値及び対照群と比べて好酸球数の低値が認められた。

流産・死産の発現頻度、妊娠期間、分娩、出生児の体重、生存率及び一般状態に投与による影響はみられず、外表異常も認められなかった。出生児の血液学的検査、血清中免疫グロブリン測定及びリンパ球サブセット解析において、投与による悪影響は認められず、Tripedia®投与後の抗体価は対照群と投薬群で同程度であった。

ADA 測定では、10 mg/kg の母動物 1 例及びその出生児のみに ADA が検出された。当該母動物では妊娠 80 日～分娩後 178 日に ADA が検出されたのに対し、出生児では生後 91 日に ADA が検出されたが、生後 178 日に検出限界まで減少した。これらのデータより、出生児は母動物より胎盤を介して ADA を受動的に獲得したと考えられる。母動物及び出生児の ADA はメポリズマブの相補性決定領域に結合する抗イディオタイプ抗体としての性質を有していた。ADA が検出された母動物及び出生児ではメポリズマブの曝露量が低下又は検出できなかったが、母動物及び出生児に ADA による悪影響は認められなかった。

以上より、母動物の生殖能並びに出生前及び出生後の発生に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg と推定された。

2.6.6.7.　局所刺激性試験

局所刺激性試験一覧を表 2.6.6-5 に示した。

表 2.6.6-5　局所刺激性試験一覧

動物種/系統	動物数/性/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	GLP適用	実施施設	報告書番号（資料番号）
カニクイザル	3F	皮下	60 (125 mg/site)	2 回（14 日間隔）	適	GSK	SB-240563/RSD-100ZHH/1 (4.2.3.6.)

F = 雌
GSK = GlaxoSmithKline (米国)

2.6.6.7.1.　サル皮下投与

各群 3 匹の雌サルへ媒体（80 mM リン酸ナトリウム、24.8%スクロース及び 0.08%ポリソルベート 80、pH 6.7）又は臨床使用製剤を溶解して 100 mg/mL とした調製液（臨床製剤と同じ濃度のメポリズマブを含む高張液）をそれぞれ左右の大腿部へ試験 1 及び 15 日に投与部位当たり 1.25 mL の容量で皮下投与し、局所刺激性を評価した（SB-240563/RSD-100ZHH/1）。投与部位の観察は各投与の 8 日後まで、一般状態観察は試験 28 日まで実施した。

試験成績の概略を 2.6.7.16.に示した。忍容性は良好であった。媒体及びメポリズマブ（125 mg/site）の全投与部位において、投与後 4～24 時間に軽微～軽度の発赤がみられたが、メポリズマブによる明らかな局所刺激性は認められなかった。

血液学的検査では、試験 8～28 日に投与前値から 52～88%の好酸球数減少がみられたが、体重、血液学的検査（好酸球数を除く）及び血液生化学的検査にメポリズマブ投与に関連する影響は認められなかった。いずれの動物においても ADA は検出されず、免疫原性はみられなかった。

2.6.6.8.　その他の毒性試験

その他の毒性試験として免疫原性試験、免疫毒性試験、同等性及び不純物に関する評価、組織交差反応性試験、皮下投与デバイスの安全性試験並びに吸入投与試験を実施した。その他の毒性試験一覧を表 2.6.6-6 に示した。

表 2.6.6-6　その他の毒性試験一覧

試験種	動物種/系統	動物数/性/群	投与経路	投与量 (mg/kg)	投与期間	GLP適用	実施施設	報告書番号（資料番号）
免疫原性								
	マウス (CD-1)	24F 15F	静脈内	0, 5, 50 0, 5, 50	単回 週 1 回 3 週間	非適	GSK	SB-240563/RSD-100MZP/2 (4.2.3.7.1.)
	ウサギ (NZW)	3F	静脈内	125, 250	単回	非適	GSK	SB-240563/RSD-100XMR/1 (4.2.3.7.1.)
免疫毒性（寄生虫感染に対する宿主防御）								
M. corti 感染 [a]	マウス (C57bl)	30F	腹腔内	0, 0.5, 50	週 1 回 7 週間	非適	[redacted]	CD2005/01090/00 (4.2.3.7.2.)
組織交差反応性								
	ヒト	NA	In vitro	25 µg/mL	NA	非適	[redacted]	SB-240563/RSD-100KGT/1 (4.2.3.7.7.)
その他								
反応性確認 [b]	ショウジョウバエ細胞	NA	In vitro	0, 1, 10, 100 µg/mL	NA	非適	GSK	SB-240563/RSD-100DBX/2 (4.2.3.7.7.)
皮下投与デバイス	カニクイザル	3F	皮下 [c]	1	単回	非適	GSK	SB-240563/RSD-100PLM/1 (4.2.3.7.7.)
	カニクイザル	3M	皮下 [c]	1	単回	非適	GSK	SB-240563/RSD-100TV7/1 (4.2.3.7.7.)
吸入投与	カニクイザル	3F	吸入	約 14～18	単回	非適	[redacted]	CD2008/00299/00 (4.2.3.7.7.)

M = 雄、F = 雌、NA = 該当せず、NZW = ニュージーランドホワイト、*M. corti* = *Mesocestoides corti*
a = 相同抗体の SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を投与
b = 組織交差反応性試験のために実施したメポリズマブの反応性確認試験
c = 皮下投与デバイス（Medi-Jector Choice™ Needle-free Injector）を用いて投与
GSK = GlaxoSmithKline (米国)、[redacted] = [redacted] (英国)、[redacted] = [redacted] (米国)、[redacted] = [redacted] (米国)

2.6.6.8.1.　免疫原性試験

2.6.6.8.1.1.　マウス

雌マウスに相同抗体の SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を単回静脈内投与（5 及び 50 mg/kg、各群 24 匹）及び週 1 回 3 回反復静脈内投与（5 及び 50 mg/kg、各群 15 匹）したときの免疫原性を評価した（SB-240563/RSD-100MZP/2）。単回投与群では PK 及び抗 SB-264091 抗体測定、反復投与群では一般状態観察、体重測定、血液学的検査及び抗 SB-264091 抗体測定を実施した。

試験成績の概略を 2.6.7.17.に示した。単回投与後、投与量増加に伴い血漿中 SB-264091 濃度の増加がみられ、29 日間のサンプリング期間を通じて定量可能であった。5 及び 50 mg/kg 群ともに血漿中 SB-264091 濃度の個体差は大きかった（同日個体間の比較で最大約 200 倍）が、血漿中 SB-264091 濃度が同群の他動物よりも著しく低い 11 例のうち 7 例で抗 SB-264091 抗体が検出されたことから、これらのバラツキの大きな要因は抗 SB-264091 抗体産生に関連すると考えられた。なお、抗 SB-264091 抗体産生は 5 mg/kg 群では試験 8 日、

50 mg/kg 群では試験 12 日より認められた。50 mg/kg 群の AUC は 5 mg/kg 群の AUC の約 13 倍であった。SB-264091 の t1/2 は約 6～8 日であった。

反復投与群では一般状態及び体重に SB-264091 投与による影響はみられなかった。血液学的検査では、対照群と比べて 5 及び 50 mg/kg ともに好酸球数の低値がみられたが、総白血球数及び赤血球系パラメータに有意な変化は認められなかった。5 mg/kg 群の 2 及び 3 回投与後（試験 15 及び 29 日にそれぞれ 1/5 及び 2/5 例）に抗 SB-264091 抗体が検出されたが、その抗体価は単回投与群と同程度であった。

2.6.6.8.1.2.　ウサギ

3 匹の雌ウサギに媒体（20 mM リン酸ナトリウム、6.2%スクロース及び 0.02%ポリソルベート 80、pH 7.0）を試験 1 日、125 mg/kg のメポリズマブを試験 8 日に単回静脈内投与し、投与後 3 週間にわたり薬理活性及び免疫原性を評価した（SB-240563/RSD-100XMR/1）。更に、各群 3 匹の 2 群を追加し、試験 1 日に媒体（40 mM リン酸ナトリウム、12.4%スクロース及び 0.04%ポリソルベート 80、pH 7.0）又は 250 mg/kg のメポリズマブを静脈内投与後、薬理作用を評価するため、好酸球増加の誘発を目的として、試験 2、4 及び 6 日に 22 μg/kg の rhIL-2 を皮下投与した。一般状態観察、体重測定、血液学的検査、ADA 測定及び TK 試験を実施した。

試験成績の概略を 2.6.7.17.に示した。メポリズマブの忍容性は良好であった。125 mg/kg 群では、一貫性のある血中好酸球数の変化はみられず、他の血液学的パラメータにも特記すべき影響はみられなかった。rhIL-2 単独投与群では、赤血球系パラメータ、総白血球数及び白血球百分比に投与に関連する影響が認められた。また、250 mg/kg 群では、rhIL-2 による好酸球数増加に対する抑制作用はみられなかった。

メポリズマブの曝露量（Cmax）は、投与量増加に比例して増加した。125 mg/kg における血漿クリアランス及び分布容積はそれぞれ 0.192 mL/h/kg 及び 42.9 mL/kg、t1/2 は 159 時間（約 7 日間）であった。125 mg/kg 群では ADA は検出されなかった（250 mg/kg 群については測定を実施せず）。

以上より、メポリズマブはウサギにおいて薬理作用及び免疫原性を示さなかった。

2.6.6.8.1.3.　サル

メポリズマブの免疫原性をサルを用いた単回投与毒性試験、反復投与毒性試験、生殖発生毒性試験、局所刺激性試験、皮下投与デバイスの安全性評価試験、製造工程変更による同等性確認試験及び吸入投与試験において評価した。

304 mg/kg までの単回静脈内投与（2.6.6.2.1.）、50 mg/kg までの 2 ヵ月間静脈内投与（2.6.6.3.1.）、10 mg/kg の 6 ヵ月間皮下投与（2.6.6.3.2.）及び 100 mg/kg までの 6 ヵ月間静脈内投与（2.6.6.3.2.）において、免疫原性は認められなかった。

出生前及び出生後の発生に関する試験（2.6.6.6.2.）では、10 mg/kg の母動物 1 例及びその出生児に ADA が検出された。当該母動物では妊娠 80 日～分娩後 178 日に抗体が検出されたのに対し、その出生児では生後 91 日に抗体が検出されたが、生後 178 日に検出限界まで減少した。これらのデータより、出生児は母動物より胎盤を介して ADA を受動的に獲得し

たと考えられる。母動物及び出生児の ADA はメポリズマブの相補性決定領域に結合する抗イディオタイプ抗体としての性質を有していた。ADA が検出された母動物及び出生児ではメポリズマブの曝露量が低下又は検出できなかったが、母動物及び出生児に ADA による悪影響は認められなかった。

局所刺激性試験では、注射針を用いて約 60 mg/kg を 2 週間隔で 2 回皮下投与（2.6.6.7.1.）した結果、免疫原性は認められず、皮下投与デバイス（Medi-Jector Choice™ Needle-Free Injector）を用いて 1 mL/kg を単回皮下投与（2.6.6.8.6.）しても、免疫原性は認められなかった。

製造工程変更による同等性確認試験においてもメポリズマブの免疫原性を評価した。非グリコシル化重鎖（NGHC）レベルの異なる 2 ロット（NGHC レベル 7.1%及び 13.7%）の 10 mg/kg を各群 6 匹の雄サルに単回静脈内投与し、PK 試験を実施した（CD2006/00674/00、2.6.4.3.1.2.2.）。NGHC13.7%群の 1/6 例で ADA が検出され、この動物ではメポリズマブの曝露量も低下した。両群ともにその他の動物では ADA は検出されず、曝露量に差は認められなかった。このように、ADA は NGHC13.7%群の 1/6 例でしか検出されず、グリコシル化のレベルと免疫原性の明らかな関連性は認められなかった。

吸入投与試験（2.6.6.8.7.）では、麻酔下の雌サルに約 14～18 mg/kg（沈着量約 9～12 mg/kg）を単回吸入投与した結果、2/3 例で ADA が検出された。1 例では試験 7 日に ADA が検出され、その抗体価は試験期間を通じて高値を示し、血漿クリアランスの増加と相関していた。もう 1 例では試験 28 日（最終日）のみに ADA が検出され、抗体価は前述の動物よりも低かった。抗体は主に IgG のフレームワーク領域に対して反応し、抗イディオタイプ抗体は 1 例目の動物の試験 14 日以降に検出された。本試験でみられた免疫原性の増大は、皮下及び静脈内投与で用いたものとは形態の異なった被験物質（蛋白凝集レベルが増加）をエアゾール吸入投与した結果、引き起こされる免疫系への抗原提示に関する変化又は経路依存的な抗体反応の変化を反映しているものと考えられる。皮下及び静脈内投与時と比べて吸入投与時に免疫原性が増大する傾向は、他のモノクローナル抗体においても報告されている[Fahy, 1999]。

2.6.6.8.2.　免疫毒性試験

2.6.6.8.2.1.　寄生虫感染に対する宿主防御への影響

SB-264091 を投与したマウスに条虫類の *Mesocestoides corti*（*M. corti*）を感染させ、宿主免疫応答への SB-264091 の影響を評価した（CD2005/01090/00）。各群 30 匹の雌マウスに SB-264091 の 0.5 及び 50 mg/kg を週 1 回（計 7 回）腹腔内投与した。また、各群 30 匹の対照群を 4 群設けて媒体（リン酸緩衝生理食塩液、pH7.4）を同様に投与し、そのうちの 2 群には試験-2、1、5 及び 8 日並びに以後試験終了時まで週 2 回の頻度でグルココルチコイドのデキサメタゾン 50 mg/kg を腹腔内投与した。試験 2 日に、媒体を投与した 1 対照群（感染媒体対照群）、デキサメタゾンを投与した 1 対照群（感染デキサメタゾン投与群）並びに SB-264091 の 0.5 及び 50 mg/kg 投与群に、*M. corti* のテトラチリジウム（幼虫）（約 760 匹、0.9%緩衝生理食塩液に混和）を腹腔内投与して感染させた。デキサメタゾン投与群（非感染デキサメタゾン投与群）及び非投与群（非感染媒体対照群）のそれぞれ 1 群には *M. corti* を

感染させなかった。試験 21、35 及び 49 日に各群 10 例ずつを剖検した。本試験では、死亡率の評価、体重測定、器官重量測定（肝臓及び脾臓）、血液学的検査（総白血球数及び好酸球数）、腹腔内細胞計測（総細胞数及び好酸球数）、腹腔内寄生虫数及び病理組織学的検査（肝臓）を実施した。

試験成績の概略を 2.6.7.17.に示した。媒体対照群では *M. corti* 感染により、体重、肝臓及び脾臓重量、総白血球・好酸球数、腹腔内細胞数の増加がみられた。両 SB-264091 投与群では感染媒体対照群と比べて血中及び腹腔内好酸球数の低値がみられたが、死亡率、体重、肝臓及び脾臓重量、総白血球数、腹腔内総細胞数及び寄生虫数に明らかな差は認められなかった。試験 21 日の感染媒体対照群と SB-264091 投与群の腹腔内寄生虫数は同程度であり、試験 35 及び 49 日では同程度に増加した。非感染媒体対照群と SB-264091 投与群で血中及び腹腔内好酸球数に明らかな差は認められなかった。肝組織切片当たりの感染寄生虫数においても、感染媒体対照群と 50 mg/kg の SB-264091 投与群の間に明らかな差はみられず、被嚢形成及び炎症性細胞浸潤の程度にも差は認められなかった。

感染デキサメタゾン投与群では *M. corti* 感染に対する免疫応答の減弱がみられた。感染媒体対照群では途中死亡例がなかったのに対し、感染デキサメタゾン投与群では剖検日までに 18/30 例が死亡した。試験 21 日の感染デキサメタゾン投与群では、感染媒体対照群と比べて肝臓及び脾臓重量、血中総白血球及び好酸球数、並びに腹腔内好酸球数の増加量が低値であった。試験 21 日の感染デキサメタゾン投与群における腹腔内寄生虫数は感染媒体対照群よりも 51%高かった。試験 35 及び 49 日の感染デキサメタゾン投与群については、死亡率が高く、明確な結果を得ることができなかった。

SB-264091 投与は *M. corti* 感染に対する好酸球増加反応を減弱させたが、腹腔内及び肝臓内寄生虫数並びに感染動物の生存性に影響を及ぼさなかった。したがって、SB-264091 投与による好酸球増加抑制は寄生虫感染に対する宿主防御を障害しないと考えられた。

2.6.6.8.2.2.　　免疫毒性発現可能性の評価

メポリズマブの免疫毒性を毒性試験、臨床試験及び薬理作用に基づいて評価した[2014N217317_00]。IL-5 は好酸球の分化、機能及び生存における主要な調節因子であることから、IL-5 の直接的な阻害は血中及び標的組織中の好酸球の数及び活性を減弱させることが予想される。メポリズマブ投与によって毒性試験及び臨床試験では好酸球数の低値がみられたが、サル及びヒトのリンパ球サブセット解析においてメポリズマブに関連した影響はみられず、本剤を投与した喘息患者の ex vivo T 細胞刺激試験においても特記すべき変化は認められなかった[2014N217317_00]。また、サルの出生前及び出生後の発生に関する試験ではメポリズマブを投与した母動物の出生児において、三種混合ワクチン（Tripedia®）に対する免疫応答は正常であった。更に、現在までいずれの非臨床試験においてもメポリズマブに関連した感染症の増加はみられず、臨床試験（好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象としたプラセボ対照試験）ではプラセボ群及びメポリズマブ（全用量を併合）群で感染症の頻度は同程度であった（2.5.5.4.4.3.）。

蠕虫類（*Strongyloides spp.*等）に感染した患者に本剤を投与した際に、理論的には防御免疫が障害される懸念がある。IL-5 枯渇、好酸球枯渇又は遺伝子欠損マウスを用いた検討結果

から、好酸球が一部の蠕虫に対する自然免疫に関与していることが示されている[Ramalingam, 2003; Vallance, 2000; Yoshida, 1996]。しかしながら、マウスではIL-5阻害作用により寄生蠕虫のクリアランスを遅らせる可能性はあるが、クリアランス自体を妨げたり、寄生虫感染を起こしやすくすることはない[Kopf, 1996; Nishinakamura, 1996; Ramalingam, 2003; Vallance, 2000; Yoshida, 1996]ことが示唆されている。また、メポリズマブの相同抗体であるSB-264091は、*M. corti*を用いたマウス宿主防御モデルにおいて感染寄生虫数に影響を及ぼさなかった。

IL-5シグナル伝達経路の欠損マウス（IL-5又はIL-5受容体α鎖欠損マウス）を用いた検討結果から、IL-5が被包性細菌に対する抗体反応に関わるB-1細胞の成熟に影響することが示唆されている[Kopf, 1996; Yoshida, 1996]が、一方、IL-5欠損マウスにおけるB-1細胞の減少は生後6週間で回復する一過性のものであることが示されている[Kopf, 1996]。本剤を患者に投与した際の影響は不明であるが、ヒトでB-1細胞に相当すると考えられる$CD5^+$B細胞は被包性細菌に対する抗体反応に必須ではないと考えられている[Dorshkind, 2007; Youinou, 2007]。更に、IL-5及びIL-5受容体β鎖欠損マウスを用いた免疫機能検査の結果から、IL-5の欠損は免疫応答に悪影響を及ぼさないことが示されている[Kopf, 1996; Nishinakamura, 1996]。

以上のことから、メポリズマブが免疫毒性を示す可能性は低く、メポリズマブ投与により寄生蠕虫のクリアランスが妨げられる可能性はあるが、寄生虫に対して易感染性になる可能性や再感染に対する抵抗性の獲得（無菌免疫の確立）を妨げる可能性はないと考えられた。

2.6.6.8.3.　同等性

メポリズマブのスケールアップに伴う各製造工程（[redacted] L、[redacted] L及び[redacted] L）での同等性を検討した。[redacted] Lスケールには[redacted]工程又は[redacted]工程があり、市販製剤は[redacted]工程での製造を予定している。

毒性試験の結果、メポリズマブの安全性プロファイルは良好であり（所見は薬理作用に基づく血中好酸球数減少のみ）、サルに対する免疫原性も弱かったことから、同等性確認のための新たな毒性試験は実施しなかった。生化学的特性及び生物活性を評価した結果、製造工程の変更による意義のある変化は認められなかった（2.3.S.2.6.）。In vivoでの同等性を確認するため、サルを用いた薬物動態試験を2試験実施した。最初の試験では[redacted] L及び[redacted] Lスケール[SB-240563/RSD-101FNS/1]の同等性、2番目の試験では[redacted] L（[redacted]工程）及び[redacted] Lスケール（CD2006/00674/00、2.6.4.3.1.2.2.）の臨床試験製剤の薬物動態を比較した。両試験でそれぞれの原薬の薬物動態学的特性が同等であることが確認され、いずれの製造工程のメポリズマブもin vivoで同等であることが示された。

更に、[redacted] L及び[redacted] Lスケールの比較試験では、製造工程の変更により生じた生化学的変動（糖鎖含む）のin vivoにおける影響を評価した（CD2006/00674/00、2.6.4.3.1.2.2.）。メポリズマブの非グリコシル化重鎖（NGHC）レベルは一貫して約[redacted]%であったが、初期の市販スケールの複数のバッチではNGHCレベルが最高[redacted]%であったため、NGHCレベルの異なる[redacted]ロットを比較した。これらのロットではNGHCレベルが異なったが、薬物動態及び薬力学（血中好酸球数への影響）に差は認められなかった。

以上のことから、製造工程の変更によって、生化学的特性及び生物活性に意義のある変化は認められなかった。

2.6.6.8.4.　　不純物

製剤中に新規の不純物は認められなかった（2.3.P.5.5.）。

メポリズマブの主な目的物質由来不純物はメポリズマブの凝集体であり、凝集体の多くは[redacted]であることが確認された（2.3.S.3.2.）。苛酷条件下の安定性試験では凝集レベルの増加はわずかであり、製剤中の凝集体に関する[redacted]は[redacted]%、有効期間を考慮した規格は[redacted]%にそれぞれ設定されている（2.3.P.5.6.）。毒性試験に用いた製剤にも十分量の凝集体が含まれていたと考えられる（2.6.7.4.）。

メポリズマブには、残渣 DNA、宿主細胞由来蛋白質（HCP）、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]が製造工程由来不純物として認められているが、その量はわずかであり、精製工程においてこれらの不純物は除去されていると考えられる（2.3.S.3.2.）。

メポリズマブの原薬は無菌ではないと考えられるが、バイオバーデンの許容値は≦[redacted] CFU/[redacted] mL、エンドトキシンの許容値は≦[redacted] EU/mg にそれぞれ設定されている（2.3.S.4.1.）。

以上のことから、市販予定製剤において不純物に関連する毒性学的懸念はない。

2.6.6.8.5.　　ヒト組織交差反応性試験

メポリズマブの正常ヒト組織に対する交差反応性を免疫組織化学的に評価した（SB-240563/RSD-100KGT/1）。1～3 例の成人男女ドナーから得られた組織から凍結切片を作製し、固定後、ビオチン化メポリズマブ（最終濃度 25 μg/mL）、ペルオキシダーゼ結合ストレプトアビジンで処理し、ジアミノベンチジンで発色、ヘマトキシリンで染色後、光学顕微鏡下で観察した。皮膚、乳房、リンパ節、扁桃、骨髄、胸腺、肺、心臓、甲状腺、胃、小腸、大腸、肝臓、膵臓、脾臓、腎臓、副腎、膀胱、尿管、前立腺、精巣、卵巣、卵管、子宮、胎盤、脳、下垂体、脊髄、眼球、末梢白血球及び骨格筋に対する交差反応性を評価した。なお、本試験では陽性及び陰性対照標本として、それぞれ適切性が確認された遺伝子組換えヒト IL-5 及び RS（呼吸器合胞体）ウイルス F 蛋白発現ショウジョウバエ細胞（SB-240563/RSD-100DBX/2）を用いた。

試験成績の概略を 2.6.7.17.に示した。免疫組織化学的検査の結果、メポリズマブの交差反応性は主に白血球系細胞に限定された。骨髄では顆粒球系細胞、リンパ節では広範囲にわたって弱～中等度の染色性を示した。赤脾髄では細網内皮細胞及び顆粒球に弱～強染色性、白脾髄では 2/3 検体でわずか～弱い染色性を示した。扁桃では、濾胞周囲リンパ球並びに粘膜下層、胚中心及び上皮内の樹状細胞に中等度の染色性を示した。1 検体の前立腺で炎症性細胞に弱い染色性がみられた。その他の組織及び細胞では染色性はみられなかった。

2.6.6.8.6.　皮下投与デバイスの忍容性及び PK 試験

開発当初臨床使用が検討されていたデバイスである Medi-Jector Choice™ Needle-Free Injector の忍容性及びバイオアベイラビリティを評価するため、サルを用いた試験を 2 試験実施した（SB-240563/RSD-100PLM/1 及び SB-240563/RSD-100TV7/1）。各群 3 匹（SB-240563/RSD-100PLM/1 では雌、SB-240563/RSD-100TV7/1 では雄を使用）のサルに Medi-Jector デバイスを用いて 0.04 mL/kg の媒体（20 mM リン酸ナトリウム、6.2%スクロース、0.02%ポリソルベート 80、pH 7.0）及び 1 mg/kg のメポリズマブを後肢上部に皮下投与した。投与後 4～6 週間観察を行い、一般状態観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、ADA 測定、PK 試験を実施した。

試験成績の概略を 2.6.7.17.に示した。注射筒による皮下投与時と比較して、本デバイスによる曝露量は個体間のばらつきが大きく、絶対的バイオアベイラビリティは 18.9～110.1%であった。

デバイスを用いた皮下投与における忍容性は良好であり、いずれの検査項目においてもメポリズマブ又はデバイスに関連する影響は認められなかった。また、試験期間を通じて ADA は検出されなかった。

2.6.6.8.7.　吸入投与試験

吸入投与の実現可能性の検討として、麻酔下の雌サル 3 匹にメポリズマブの約 14～18 mg/kg（沈着量約 9～12 mg/kg）を単回エアゾール吸入投与（気管挿管）し、一般状態観察、体重測定、血液学的検査、血液生化学的検査、BALF 検査（好酸球数及びメポリズマブ濃度）、ADA 測定、PK 試験を実施した（CD2008/00299/00）。

試験成績の概略を 2.6.7.17.に示した。いずれの投与においても忍容性は良好であり、一般状態、体重測定、血液学的検査（好酸球数を除く）、血液生化学的検査、剖検においてメポリズマブに関連した影響はみられなかった。試験 7 日に全例の BALF 中でメポリズマブが検出された。1 例（投与量約 14 mg/kg）での血漿中メポリズマブの t1/2 及び 1 mg/kg の静脈内投与に対するバイオアベイラビリティはそれぞれ約 9 日及び 4%であった。他 2 例（投与量約 17 又は 18 mg/kg）はメポリズマブの血漿中からの消失が早く、ADA が検出された。抗体は主に IgG のフレームワーク領域に反応し、抗イディオタイプ抗体は試験 14 日以降に 1 例のみで検出された。2/3 例では血中好酸球数が時間依存的に減少したが、ADA 産生が顕著であった 1 例では血中好酸球数の減少は認められなかった。皮下及び静脈内投与時に比べ免疫原性の増大がみられたが、皮下及び静脈内投与で用いたものとは形態の異なった被験物質（蛋白凝集レベルが増加）をエアゾール吸入投与した結果、引き起こされる免疫系への抗原提示に関する変化又は経路依存的な抗体反応の変化を反映しているものと考えられる。

2.6.6.9.　考察及び結論

メポリズマブを用いてサルの静脈内投与による単回投与毒性試験、皮下及び静脈内投与による最長 6 ヵ月間の反復投与毒性試験、並びに静脈内投与による生殖発生毒性試験、皮下投与による局所刺激性試験及びヒト組織交差反応性試験を実施した。更に、相同抗体の SB-

264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）を用いて、マウスの受胎能、胚・胎児発生及び免疫毒性を評価した。

2.6.6.9.1.　単回投与毒性

サルに 304 mg/kg までのメポリズマブを単回静脈内投与した結果、薬理作用に基づく血中好酸球数の減少が認められたが、忍容性は良好であった。

2.6.6.9.2.　反復投与毒性

サルに 1 ヵ月間隔でメポリズマブの 50 mg までを 2 回静脈内投与、10 mg を 7 回皮下投与又は 100 mg までを 7 回静脈内投与した結果、一般状態、体重、心電図検査、リンパ球サブセット解析、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査、剖検、器官重量測定及び病理組織学的検査においてメポリズマブ投与による悪影響は認められなかった。薬理作用に基づく血中好酸球数の減少がみられたが、2 ヵ月間投与試験では最終投与後 70 日に回復性が確認された。6 ヵ月間投与試験では骨髄の好酸球系細胞への明らかな影響は認められなかった。メポリズマブ投与に関連する悪影響はみられなかったため、6 ヵ月間投与試験の皮下及び静脈内投与における無毒性量はそれぞれ 10 及び 100 mg/kg と推定された。10 mg/kg の皮下及び静脈内投与時の曝露量が同程度であり、観察された所見も同様・同程度であったことから、100 mg/kg の静脈内投与時の所見を 100 mg/kg の皮下投与にも当てはめられると考えられた。

TK 試験

単回及び反復投与毒性試験並びに出生前及び出生後の発生に関する試験の曝露量を表 2.6.6-7 に示す。反復投与毒性試験の投薬群における曝露量（Cmax 及び AUC）は投与量増加の割合に比例して増加し、性差はみられなかった。また、同用量の皮下投与時と静脈内投与時の曝露量は同程度であった。t1/2 は約 13 日であり、血漿中メポリズマブ濃度は 4 回目投与時に定常状態に達した。6 ヵ月間投与試験の無毒性量（100 mg/kg）における最終投与後の Cmax 及び AUC はそれぞれ 2.4 mg/mL 及び 809 mg.h/mL であり、ヒトに予定臨床用量の 100 mg を反復皮下投与したときの曝露量（AUC）の約 59 倍（安全性担保の観点からより保守的な評価をするため、曝露量比の算出には初回投与後の AUC を用いた）であった。

2.6.6.9.3.　生殖発生毒性

マウスの受胎能及び胚・胎児発生に関する試験において、50 mg/kg までの SB-264091 を雄に交配開始 5 週間前より交配期間終了まで週 1 回（計 5～6 回）、雌には交配開始 2 週間前より妊娠 14 日まで週 1 回（計 6～7 回）静脈内投与した結果、交尾能、受胎能及び胚・胎児発生に悪影響は認められず、精子数・精子運動率に対しても影響はみられなかった。親動物の受胎能及び生殖能並びに胚・胎児発生に対する無毒性量はいずれも 50 mg/kg と推定された。

サルにメポリズマブの 100 mg/kg までを 6 ヵ月間静脈内投与した反復投与試験において、雌雄生殖器に特記すべき病理組織学的変化は認められなかった。

メポリズマブの 100 mg/kg までを妊娠 20～140 日に静脈内投与したサルの出生前及び出生後の発生に関する試験において、妊娠、分娩及び出生児の生存性及び発達に対する影響は認められなかった。また、出生児の一般状態、血清中免疫グロブリン測定及びリンパ球サブセット解析に悪影響はみられず、三種混合ワクチン（Tripedia®）に対する抗体反応にも影響は認められなかった。ヒト IgG1 であるメポリズマブが母動物に投与された後、経胎盤的に胎児に移行し、生後最長 6 ヵ月間にわたり出生児の血中にメポリズマブが検出された。サルとヒトの胎盤は構造的に類似していることから、妊娠後期（ヒト胎児が母親から受動免疫を獲得する期間[Garty, 1994]）にメポリズマブが胎盤通過し、胎児に移行すると考えられる。
100 mg/kg 群の乳汁中でメポリズマブがわずかに検出されたことから、ヒトにおいても乳汁移行が予想される。母動物の生殖能及び出生児に対する無毒性量はいずれも 100 mg/kg と推定された。

2.6.6.9.4.　局所刺激性

局所刺激性試験で 125 mg/site のメポリズマブをサルに皮下投与した結果、投与 24 時間後までに軽微～軽度の発赤が投与部位に認められたが、媒体投与部位においても同様の所見が認められたことから、メポリズマブは局所刺激性を有していないと考えられる。また、6 ヵ月間投与試験の病理組織学的検査において、皮下投与では対照群の雄 1 例に軽微な限局性線維化、10 mg/kg 群の雄 1 例に軽微な混合炎症細胞浸潤が観察されたのみであった。静脈内投与ではいずれの群においても血管周囲混合炎症細胞浸潤、出血、線維化などが観察されたが、投薬群ではその対照群と同程度又は低頻度であった。このように、メポリズマブによる明らかな局所刺激性は認められなかった。臨床試験（好酸球性炎症を伴う重症喘息患者を対象としたプラセボ対照試験）では注射部位反応として疼痛、紅斑、腫脹、そう痒、灼熱感等が認められたが、その程度はいずれも非重篤で、軽度～中等度であり、数日以内に消失した（2.5.5.4.4.2.）。

2.6.6.9.5.　その他の毒性

免疫原性

サルを用いた皮下又は静脈内反復投与試験の結果から、メポリズマブの免疫原性は弱いことが示された。ADA が検出された動物ではメポリズマブの曝露量が低下したが、ADA に関連した悪影響は認められなかった。

免疫毒性

メポリズマブの毒性試験、臨床試験及び薬理作用に基づいて評価した結果、メポリズマブが免疫毒性を示す可能性は低いと考えられた。メポリズマブ投与により一部の寄生蠕虫（*Strongyloides spp.*等）のクリアランスが妨げられる可能性はあるが、寄生虫に対して易感染性になる可能性や再感染に対する抵抗性の獲得（無菌免疫の確立）を妨げる可能性はないことが示唆された。

組織交差反応性

ヒト組織交差反応性試験の結果、メポリズマブはリンパ系組織の骨髄、脾臓、リンパ節及び扁桃に高い交差反応性を示した。扁桃で上皮内樹状細胞、赤脾髄で細網内皮細胞が染色されたこと除いて、いずれの場合も染色は主に白血球系細胞でみられた。1 検体の前立腺では炎症性細胞に弱い染色性がみられた。このように、メポリズマブは高い特異性でリンパ系組織へ分布することから、メポリズマブが非特異的に他の組織・細胞に結合する可能性はほとんどないことが示唆された。

2.6.6.9.6.　結論

メポリズマブ又はその相同抗体である SB-264091 を用いて単回投与毒性、反復投与毒性、生殖発生毒性、局所刺激性、免疫原性及び免疫毒性について検討した。メポリズマブは in vitro でヒトリンパ系組織に高い特異性で分布し、サルでは 0.5 mg/kg 以上で薬理作用（血中好酸球数減少作用）を示した。100 mg/kg までの最長 6 ヵ月間の皮下及び静脈内投与によって、薬理作用に基づく血中好酸球数の減少がみられたが、休薬により回復性が認められた。また、全身性の悪影響（免疫系への影響を含む）及び病理組織学的変化は認められなかった。皮下投与部位にメポリズマブ投与による明らかな刺激性は認められなかった。メポリズマブはサルに対して弱い免疫原性を示した。また、サルにおいてメポリズマブの胎盤通過性及び乳汁移行性が確認されたが、メポリズマブは生殖能及び胚・胎児発生に対して悪影響を及ぼさなかった。

ヒトでは本剤の妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため、治療上の有益性が胎児に対する危険性を上回ると判断される場合にのみ投与するべきと考える。

以上より、本剤の臨床使用において、予期しない重篤な副作用が発現する可能性は低いと考えられる。

表 2.6.6-7　メポリズマブの投与によるヒトとサルの曝露量比

試験の種類	投与量 (mg/kg) /投与経路	性	Cmax (mg/mL)		AUC(0-28d) (mg･h/mL)		動物/ヒト曝露量比 [b]
			初回投与時	最終投与時 [a]	初回投与時	最終投与時 [a]	
サル 単回投与	3 IV	M F	0.094 0.085	NA NA	12.6 11.3	NA NA	1.29 1.16
	304 IV	M F	6.39 7.01	NA NA	1101 1177	NA NA	113 121
サル 2 ヵ月間投与	0.05 IV	M F	0.001 0.001	0.001 0.001	0.202 0.223	0.230[c] 0.285	0.021 0.023
	0.5 IV	M F	0.013 0.013	0.015 0.014	2.30 2.27	3.39 3.08	0.236 0.233
	5 IV	M F	0.151 0.123	0.155 0.137	21.4 22.8	32.2 36.8	2.20 2.34
	50 IV	M F	1.31 1.13	1.52 1.23	241 226	408 358	24.7 23.2
サル 6 ヵ月間投与	10 SC	M F	0.112 0.105	0.139 0.145	44.9 43.5	63.1 58.0	4.61 4.47
	10 IV	M F	0.179 0.157	0.264 0.221	50.2 43.7	75.8 59.3	5.15 4.49
	100 IV	M F	2.01 1.73	2.67 2.19	606 539	883 735	62.2 55.3
サル 出生前・後発生	10 IV	F	0.144[d]	0.165[d]	38.9[e]	NA	4.00
	100 IV	F	1.06[d]	1.16[d]	254[e]	NA	26.1
ヒト [f]	100 SC	MF	0.020		9.74		NA

IV = 静脈内投与、SC = 皮下投与、NA = 該当せず
a = 2 ヵ月間投与試験では 2 回目、6 ヵ月間投与試験及び出生前・後試験では 5 回目投与時の値。
b = ヒトの定常状態における AUC(0-28d)とサル初回投与時の AUC(0-28d)を基に算出。
c = 1 例のみのデータ。
d = C24h。
e = AUC(0-30d)。
f = 日本人重症喘息患者に本剤 100 mg を反復皮下投与したとき（MEA115588 試験）の定常状態における予測値（平均値）（n=16）。

2.6.6.10.　図表

図表は本文中に記載した。

2.6.6.11.　参考文献

Bos NA, Kimura H, Meeuwsen CG, et al. Serum immunoglobulin levels and naturally occurring antibodies against carbohydrate antigens in germ-free BALB/c mice fed chemically defined ultrafiltered diet. *Eur J Immunol.* 1989;19:2335-9.

Casali P, Schettino EW. Structure and function of natural antibodies. *Curr Top Microbiol Immunol.* 1996;210:167-79.

Cormier SA, Taranova AG, Bedient C, et al. Pivotal Advance: eosinophil infiltration of solid tumors is an early and persistent inflammatory host response. *J Leukoc Biol.* 2006;79:1131-9.

Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E. Fetal B-cell lymphopoiesis and the emergence of B-1-cell potential. *Nat Rev Imm.* 2007;7:213-9.

Fahy JV, Cockcroft DW, Boulet L-P, et al. Effect of aerosolized anti-IgE (E25) on airway responses to inhaled allergen in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160:1023-7.

Fischel R, Eilat D. Structure and binding properties of a monoclonal anti-idiotypic autoantibody to anti-DNA with epibody activity. *J Immunol.* 1992;149:3089-96.

Garty BZ, Ludomirsky A, Danon YL, et al. Placental transfer of immunoglobulin G subclasses. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1994;1:667-9.

Gearing AJ, Bird CR, Callus M, et al. The effect of primary immunization and concanavalin A on the production of monoclonal natural antibodies. *Hybridoma.* 1986;5:243-7.

GlaxoSmithKline Document Number 2014N217317_00 Study ID 50443. Assessment of Immunotoxicity Potential of Mepolizumab (SB-240563; anti IL-5). Report Date 23-Sep-2014.

GlaxoSmithKline Document Number SB-240563/RSD-101FNS/1 Study ID DG00495. A comparison of the pharmacokinetics of the Phase III (1200 L scale) and Phase I/II (180 L scale) supplies of SB-240563 in the monkey. Report Date 05-Feb-2001.

Kopf M, Brombacher F, Hodgkin PD, et al. IL-5-deficient mice have a developmental defect in CD5+ B-1 cells and lack eosinophilia but have normal antibody and cytotoxic T cell responses. *Immunity.* 1996;4:15-24.

Lowe D, Jorizzo J, Hutt MS. Tumour-associated eosinophilia: a review. *J Clin Pathol.* 1981;34:1343-8.

Nishinakamura R, Miyajima A, Mee PJ, et al. Hematopoiesis in mice lacking the entire granulocyte-macrophage colony-stimulating factor/interleukin-3/interleukin-5 functions. *Blood.* 1996;88:2458-64.

Ramalingam T, Ganley-Leal L, Porte P, et al. Impaired clearance of primary but not secondary Brugia infections in IL-5 deficient mice. *Exp Parasitol.* 2003;105:131-9.

Samoszuk M. Eosinophils and human cancer. *Histol Histopathol.* 1997;12:807-12.

Simson L, Ellyard JI, Dent LA, et al. Regulation of carcinogenesis by IL-5 and CCL11: a potential role for eosinophils in tumor immune surveillance. *J Immunol.* 2007;178:4222-9.

Vallance BA, Matthaei KI, Sanovic S, et al. Interleukin-5 deficient mice exhibit impaired host defence against challenge Trichinella spiralis infections. *Parasite Immunol.* 2000;22:487-92.

Wong DT, Bowen SM, Elovic A, et al. Eosinophil ablation and tumor development. *Oral Oncol.* 1999;35:496-501.

Yoshida T, Ikuta K, Sugaya H, et al. Defective B-1 cell development and impaired immunity against Angiostrongylus cantonensis in IL-5R alpha-deficient mice. *Immunity.* 1996;4:483-94.

Youinou P, Renaudineau Y. The paradox of CD5-expressing B cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2007;7:149-54.

薬食審査発 0323 第 1 号通知.「バイオテクノロジー応用医薬品の非臨床における安全性評価」について. *平成 24 年 03 月 23 日付.* 2012:.

2.6.6.12. 補遺 1

表 2.6.6-8 毒性試験に用いた被験物質一覧

報告書番号	動物種	投与期間	ロット番号	媒体コード	投与濃度（mg/mL）
RSD-100F0G/1	カニクイザル	単回	VJC-17622-263	2	15.2
RSD-100KN9/1	カニクイザル	2 ヵ月間 （1 ヵ月間隔、計 2 回）	VJC-17622-274	1	25
RSD-100X0L/2	カニクイザル	6 ヵ月間 （1 ヵ月間隔、計 7 回）	BAG-26765-18	1	22.6
RSD-100P8V/1	マウス	週 1 回 （雄：計 5～6 回、 雌：計 6～7 回）	SMF 28908-76[a]	3	8.9
CD2003/01020/00	カニクイザル	妊娠 20～140 日 （1 ヵ月間隔、計 5 回）	U96257 U97281	1	25
RSD-100PLM/1	カニクイザル	単回	VJC-17622-274	1	24.9
RSD-100TV7/1	カニクイザル	単回	BAG-26765-18	1	22.6
RSD-100ZHH/1	カニクイザル	2 回 （14 日間隔）	U96257	4	100
RSD-100MZP/2	マウス	単回又は 週 1 回 3 週間	SMF 28908-35[a]	5	0.94, 9.4
CD2005/01090/00	マウス	週 1 回 7 週間	MJG-28800-95[a]	7	0.1, 10
RSD-100XMR/1	ウサギ	単回	VJC-17622-286	1, 6	25, 50
RSD-100KGT/1	ヒト	NA	MB-28061-192	3	10.3

NA = 該当なし
a = 相同抗体の SB-264091（ラット抗ヒト IL-5 モノクローナル抗体）。

媒体コード：
1 = 20 mM リン酸ナトリウム、6.2%スクロース、0.02%ポリソルベート 80、pH 7.0
2 = リン酸緩衝食塩液、pH 7.3
3 = 20 mM リン酸ナトリウム、150 mM 塩化ナトリウム、pH 7.4
4 = 80 mM リン酸ナトリウム、24.8%スクロース、0.08%ポリソルベート 80、pH 6.7
5 = 20 mM リン酸ナトリウム、150 mM 塩化ナトリウム、pH 7.0
6 = 40 mM リン酸ナトリウム、12.4%スクロース、0.04%ポリソルベート 80、pH 7.0
7 = リン酸緩衝食塩液、pH 7.4

2.6.6.13.　補遺 2

本薬を用いて以下の試験を実施したが、承認申請資料から除外した。

単回投与毒性試験

臨床に用いる本薬のバッチにおける外来性毒物の混入を評価するため、米国連邦規則集（Title 21、Part 610.11）及び欧州薬局方に準拠し、モルモット及びマウスを用いた異常毒性否定試験を実施した。上述の通り、本試験の目的は本薬の毒性評価ではない。本薬が薬理作用を示さないモルモット及びマウスを用い、一般状態及び体重のみを評価した結果、明らかな毒性は認められなかった。

本試験の報告書について承認申請資料から除外したが、要望があれば提出が可能である。なお、十分特徴付けられたバイオ医薬品のロットリリースの一部として、本試験のような試験は既に必要とされていない。

報告書番号
RSD-100CRV

試験タイトル
SB-240563 (Lot Number U-96257) General Safety Test on Guinea Pigs and Mice

2.6.7. 毒性試験概要表

2.6.7.1. 毒性試験：一覧表

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Type of Study	Species (Strain)	No./Sex/ Group	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Single Dose Toxicity									
	Monkey (cynomolgus)	1M/1F	IV	0, 3, 304	Single	Yes	GSK	SB-240563/RSD-100F0G/1 (G96046)	4.2.3.1.
Repeat Dose Toxicity									
2 months	Monkey (cynomolgus)	2M/2F	IV	0, 0.05, 0.5, 5, 50	Once monthly for 2 months (2 doses)	Yes	GSK	SB-240563/RSD-100KN9/1 (G96107)	4.2.3.2.
6 months	Monkey (cynomolgus)	3M/3F	SC IV	0, 10 0, 10, 100	Once monthly for 6 months (7 doses)	Yes	GSK	SB-240563/RSD-100X0L/2 (G97054)	4.2.3.2.
Reproductive and Developmental Toxicity									
Pre- and postnatal development	Monkey (cynomolgus)	12F	IV	0, 10, 100	Once monthly Days 20 to 140 pc (5 doses)	Yes	[redacted]	CD2003/01020/00 (G98148)	4.2.3.5.3.
Local Tolerance									
	Monkey (cynomolgus)	3F	SC	60 (125 mg/site)	2 Doses; 14 days apart	Yes	GSK	SB-240563/RSD-100ZHH/1 (G98168)	4.2.3.6.
Other Toxicity Studies Immunogenicity									
	Rabbit (NZW)	3F	IV	125, 250	Single	No	GSK	SB-240563/RSD-100XMR/1 (I96167)	4.2.3.7.1.

2.6.7.1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Type of Study	Species (Strain)	No./Sex/ Group	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Tissue binding									
	Human	NA	In vitro	25 µg/mL	NA	No	[redacted]	SB-240563/RSD-100KGT/1 (G96131)	4.2.3.7.7.
Other									
Enabling study[a]	*Drosophila* cell line	NA	In vitro	0, 1, 10, 100 µg/mL	NA	No	GSK	SB-240563/RSD-100DBX/2 (M96139)	4.2.3.7.7.
Tolerability and pharmacokinetics	Monkey (cynomolgus)	3F	SC[b]	1	Single	No	GSK	SB-240563/RSD-100PLM/1 (I97100)	4.2.3.7.7.
Tolerability and pharmacokinetics	Monkey (cynomolgus)	3M	SC[b]	1	Single	No	GSK	SB-240563/RSD-100TV7/1 (I97156)	4.2.3.7.7.
Preliminary inhalation delivery	Monkey (cynomolgus)	3F	Inhalation	approximately 14-18	Single	No	[redacted]	CD2008/00299/00 (N002807A)	4.2.3.7.7.

Key:
NA = Not applicable; IV = intravenous; SC = subcutaneous; pc = postcoitum; NZW = New Zealand White.
a = Enabling study for the immunohistochemistry study (SB-240563/RSD-100KGT/1).
b = Medi-Jector Choice™ Needle-free Injector.

Testing Facility:
GSK = GlaxoSmithKline (USA).
[redacted] = [redacted] (Germany).
[redacted] = [redacted] (USA).
[redacted] = [redacted] (USA).

2.6.7.1. 毒性試験：一覧表（続き）

Test Article: SB-264091 (rat anti-human IL-5 monoclonal antibody)[a]

Type of Study	Species (Strain)	No./Sex/ Group	Method of Administration	Dose (mg/kg)	Duration of Dosing	GLP	Testing Facility	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Reproductive and Developmental Toxicity									
Fertility and embryofetal development	Mouse (CD-1)	25M/25F	IV	0, 0.5, 50	Once weekly[b]	Yes	GSK	SB-240563/RSD-100P8V/1 (G97048)	4.2.3.5.1.
Other Toxicity Studies									
Immunogenicity Pharmacokinetics, pharmacology and immunogenicity	Mouse (CD-1)	24F 15F	IV	0, 5, 50	Single; Once weekly for 3 weeks	No	GSK	SB-240563/RSD-100MZP/2 (I97040)	4.2.3.7.1.
Effects on host defence to parasitic infection									
M. corti infection study	Mouse (C57bl)	30F	IP	0, 0.5, 50	Once weekly for 7 weeks	No	[redacted]	CD2005/01090/00 (I98147)	4.2.3.7.2.

Key:
IV = intravenous; IP = intraperitoneal; *M.corti* = *Mesocestoides corti*.
a = SB-264091 is pharmacologically active in mice.
b = Males were dosed for 5 or 6 weeks depending on time of mating; females were dosed for 2 weeks prior to cohabitation, during cohabitation (2 weeks maximum) and on Days 0, 7 and 14 postcoitum.

Testing Facility:
GSK = GlaxoSmithKline (USA).
[redacted] = [redacted] (UK).

2.6.7.2. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Type of Study	Duration of Dosing	Species (Strain)	Method of Administration	Dose (mg/kg)	GLP	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Single dose toxicity	Single	Monkey (cynomolgus)	IV	3, 304	Yes	SB-240563/RSD-100F0G/1 (G96046)	4.2.3.1.
2 month repeat dose toxicity	Once monthly for 2 months (2 doses)	Monkey (cynomolgus)	IV	0.05, 0.5, 5, 50	Yes	SB-240563/RSD-100KN9/1 (G96107)	4.2.3.2.
6 month repeat dose toxicity	Once monthly for 6 months (7 doses)	Monkey (cynomolgus)	IV SC	10, 100 10	Yes	SB-240563/RSD-100X0L/2 (G97054)	4.2.3.2.
Pre- and postnatal development	Once monthly Days 20 to 140 pc (5 doses)	Monkey (cynomolgus)	IV	10, 100	Yes	CD2003/01020/00 (G98148)	4.2.3.5.3.

Key:
IV = intravenous; SC = subcutaneous; pc = postcoitum.

2.6.7.3. トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

	AUC(0-28d) (mg.h/mL) after the first dose									
Method of Administration	IV							SC		
Report Numbers:	SB-240563/RSD-100F0G/1		SB-240563/RSD-100KN9/1		SB-240563/RSD-100X0L/2		CD2003/01020/00	SB-240563/RSD-100X0L/2		MEA115588
Daily Dose	Monkey		Monkey		Monkey		Monkey	Monkey		Human
(mg/kg)	M	F	M	F	M	F	F	M	F	M + F
0.05	-	-	0.202	0.223	-	-	-	-	-	-
0.5	-	-	2.30	2.27	-	-	-	-	-	-
1.67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	9.74[b]
3	12.6	11.3	-	-	-	-	-	-	-	-
5	-	-	21.4	22.8	-	-	-	-	-	-
10	-	-	-	-	50.2	43.7	38.9[a]	44.9	43.5	-
50	-	-	241	226	-	-	-	-	-	-
100	-	-	-	-	606	539	254[a]	-	-	-
304	1101	1177	-	-	-	-	-	-	-	-

Key:
a = Mean values of AUC(0-30d).
b = The AUC(0-28d) value is a model predicted mean at steady-state (n=16), based on a 60 kg person.
- = Denotes that values were not determined.

2.6.7.4. 毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Batch Number (BDS Batch Number)	Specified Impurities[a]		Report Number	Type of Study
	Endotoxin	Bioburden		
PROPOSED SPECIFICATION	≤ [redacted] EU/mg	≤ [redacted] CFU/[redacted] mL		
VJC-17622-263	NA	NA	SB-240563/RSD-100F0G/1	Single dose toxicity
VJC-17622-274 (PT-036-01)	[redacted]	< [redacted]	SB-240563/RSD-100KN9/1	2-month toxicity (2 doses)
BAG-26765-18 (SB-036-02)	< [redacted]	< [redacted]	SB-240563/RSD-100X0L/2	6-month toxicity (7 doses)
U96257 (SB-036-01)	< [redacted]	< [redacted]	CD2003/01020/00	Pre and postnatal development
U97281 (SB-036-03)	≤ [redacted]	NA		

Batch Number	% Aggregate[b]	Manufacturing Scale	Report Number	Type of Study
VJC-17622-276*	[redacted]	[redacted] L (Reference Standard)	NA	NA
U96257 (SB-036-01)	[redacted]	[redacted] L	SB-240563/RSD-100ZHH/1 CD2003/01020/00	Local tolerance Pre and postnatal development
U97281 (SB-036-03)	[redacted]	[redacted] L	CD2003/01020/00	Pre and postnatal development

Key:
NA = Not available.
a = Specifications for impurities monitored in commercial production.
b = The proposed release specification for aggregate is [redacted]%.
*Analysis of aggregate in individual lots used for 2-month and 6-month toxicology studies was not conducted as part of the drug substance release. Thus, for the toxicology studies referenced, it is assumed that the concurrent Reference Standard was comparable to the material used on the toxicology study.

2.6.7.5. 単回投与毒性試験

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Report Title: Single Intravenous Dose Toxicity Study in Monkeys

Batch No.: VJC-17622-263

Species/Strain: Monkey/cynomolgus

Duration of Dosing: Single

Observation Period: 28 days

Report No.: SB-240563/RSD-100F0G/1

Study No.: G96046

Initial Age: 3 to 4 years

Route/Frequency: Intravenous/Single

Location in CTD: 4.2.3.1.

Date of First Dose: 9 Apr 1996

Vehicle/Formulation: Phosphate buffered saline, pH 7.3

GLP Compliance: Yes

Data Collected: Clinical observations, body weight, electrocardiography, ophthalmology, hematology, hemostasis, clinical chemistry, urinalysis, leukocyte phenotyping, mitogen responses, anti-SB-240563 antibodies, toxicokinetics, organ weights, macroscopic and microscopic pathology.

Conclusion: SB-240563 was well tolerated, both acutely and over the 28-day observation period. No anti-SB-240563 antibodies were detected, and there were no histological findings that could be attributed to SB-240563.

		Male			Female		
Dose (mg/kg)		0	3	304	0	3	304
Numbers of Animals:		1	1	1	1	1	1
AUC(0-28days) (μg.h/mL)		ND	12.6	1101	ND	11.3	1177
Cmax (μg/mL)		ND	93.5	6390	ND	84.6	7010
Hematology:							
Eosinophil count:	Day -6	0.21	0.04	0.04	0.19	0.13	0.22
($x\ 10^9$/L)	Day 8	0.30	0.07	0.04	0.19	0.14	0.03
	Day 28	0.37	0.06	0.03	0.24	0.22	0.03

Key:
ND = Not determined.

2.6.7.6. 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験なし

2.6.7.7. 反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1. 2ヵ月間静脈内投与毒性試験

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Report Title: Repeat Dose Intravenous Toxicity and Pharmacology Study in Cynomolgus Monkeys

Batch No.: VJC-17622-274

Species/Strain: Monkey/cynomolgus

Duration of Dosing:
Mepolizumab - 2 months (13 weeks recovery)
rhIL-2 (Proleukin) - 12 days, every other day

Report No.: SB-240563/RSD-100KN9/1
Study No.: G96107

Initial Age: 2 to 4 years

Route/Frequency:
Mepolizumab - Intravenous/Days 1 and 29
rhIL-2 (22 µg/kg/dose) - Subcutaneous/ Days 30, 32, 34, 36, 38 and 40

Location in CTD: 4.2.3.2.

Date of First Dose: 11 July 1996

Vehicle/Formulation: Mepolizumab - 20 mM sodium phosphate, 6.2% sucrose and 0.02% polysorbate 80 at pH 7.0
Proleukin - 5% dextrose in sterile water for injection

GLP Compliance: Yes

Data Collected: Clinical observations, body weight, electrocardiography, ophthalmology, hematology, hemostasis, clinical chemistry, urinalysis, leukocyte phenotyping, anti-SB-240563 antibodies and toxicokinetics.

Conclusion: SB-240563 and rhIL-2 were well tolerated over the course of the study (approximately 4 months). SB-240563 decreased basal eosinophil counts at doses of 5 or 50 mg/kg; this effect lasted for >7 weeks following the second dose of SB-240563. SB-240563 blocked rhIL-2-induced eosinophilia at doses ≥0.5 mg/kg. No anti-SB-240563 antibodies were detected, and a terminal half-life of 13 days was observed.

		Male					Female				
Dose (mg/kg)		0	0.05	0.5	5.0	50.0	0	0.05	0.5	5.0	50.0
Numbers of Animals:		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
AUC(0-inf) (µg.h/mL):	Day 1	ND	233	3002	25173	321029	ND	269	2980	30750	299902
	Day 29		234[a]	3421	32301	413618		292	3099	37251	363551
Cmax (µg/mL):	Day 1	ND	1.21	13.0	151	1309	ND	1.22	12.9	123	1131
	Day 29		1.01	14.8	155	1518		1.26	13.9	137	1228

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

		Male						Female					
Dose (mg/kg)		0	0[b]	0.05	0.5	5.0	50.0	0	0[b]	0.05	0.5	5.0	50.0
Numbers of Animals:		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
Hematology:													
Eosinophil count:	Day -9	0.16	0.15	0.09	0.05	0.25	0.30	0.04	0.06	0.13	0.12	0.06	0.09
($x\ 10^9$/L)	Day 13	0.10	0.09	0.28	0.05	0.01	0.04	0.11	0.05	0.36	0.08	0.06	0.01
	Day 27	0.18	0.19	0.10	0.06	0.01	0.01	0.18	0.09	0.20	0.13	0.03	0.01
	Day 35	0.33	1.26	0.86	0.19	0.03	0.08	0.14	1.24	0.63	0.20	0.03	0.03
	Day 41	0.36	4.67	5.56	0.67	0.07	0.17	0.26	6.41	2.07	0.75	0.05	0.03
	Day 56	0.17	0.30	0.44	0.35	0.14	0.06	0.23	0.31	0.46	1.07	0.04	0.01
	Day 77	0.22	0.14	0.13	0.13	0.03	0.03	0.13	0.22	0.22	0.17	0.02	0.02
	Day 99	0.31	0.31	0.22	0.19	0.41	0.16	0.31	0.23	0.31	0.40	0.09	0.06
	Day 120	0.34	0.22	0.09	0.08	0.47	0.12	0.09	0.22	0.18	0.22	0.07	0.08

Key:
a = n=1.
b = The monkeys in this group were administered only rhIL-2.
ND = Not determined; rhIL-2 = recombinant human interleukin-2.

2.6.7.7.2. 6ヵ月間皮下及び静脈内投与毒性試験

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Report Title: 6 Month Toxicity Study in Cynomolgus Monkeys

Batch No.: BAG-26765-18

Species/Strain: Monkey/cynomolgus

Duration of Dosing: 6 months

Report No.: SB-240563/RSD-100X0L/2
Study No.: G97054

Initial Age: 4 to 8.5 years

Route/Frequency: Intravenous or Subcutaneous/ once every 4 weeks

Location in CTD: 4.2.3.2.

Date of First Dose: 14 May 1997

Vehicle/Formulation: 20 mM sodium phosphate, 6.2% w/v sucrose and 0.02%w/v polysorbate 80, pH 7.0

GLP Compliance: Yes

NOAEL: IV: 100 mg/kg;
SC: 10 mg/kg

Data Collected: Clinical observations, body weight, electrocardiography, ophthalmology, hematology, hemostasis, clinical chemistry, urinalysis, bone marrow analysis (eosinophilopoesis), bronchiolar lavage, lymphocyte phenotyping, anti-SB-240563 antibodies, toxicokinetics, organ weights, macroscopic and microscopic pathology.

Conclusion: SB-240563 was well tolerated, and there were no drug-related clinical or microscopic findings. Anti-SB-240563 antibodies were not detected following repeated monthly injections. Markedly reduced peripheral eosinophil counts were observed over the duration of the study without adverse clinical consequence. Analysis of the eosinophil lineage in the bone marrow at the end of the study found no significant effect of SB-240563 on the number of these cells.

		Male			Female		
Dose (mg/kg)		10 (SC)	10 (IV)	100 (IV)	10 (SC)	10 (IV)	100 (IV)
Numbers of Animals:		3	3	3	3	3	3
AUC (0-4weeks) (μg.h/mL):	Dose 1	44908	50156	605949	43522	43683	539203
	Dose 5	63130	75812	883071	57995	59327	734879
Cmax (μg/mL):	Dose 1	112	179	2008	105	157	1731
	Dose 5	139	264	2670	145	221	2194

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Dose (mg/kg)	Male				Female			
	0	10 (SC)	10 (IV)	100 (IV)	0	10 (SC)	10 (IV)	100 (IV)
Numbers of Animals:	3	3	3	3	3	3	3	3
Hematology:								
Absolute eosinophil count ($x10^9$/L)								
Day -12	0.26	0.16	0.12	0.38	0.17	0.31	0.26	0.13
Day 169	0.17	0.03	0.01	0.01	0.12	0.02	0.02	0.01
Bronchoalveolar Lavage Cell Counts:								
Total cells ($x10^3$/mL BALF recovered)								
Pre-study	123.6	107.0	170.1	134.0	112.6	162.0	181.6	102.0
Day 104	134.0	98.2	192.0	121.0	165.6	152.7	133.3	124.9
Eosinophils ($x10^3$/mL BALF recovered)								
Pre-study	4.5	6.4	3.7	9.5	0.3	8.8	2.7	4.6
Day 104	4.3	2.9	3.2	2.3	3.1	1.3	1.1	1.6

Key:
SC = subcutaneous; IV = intravenous; BALF = Brochoalveolar Lavage Fluid.

2.6.7.8. In Vitro 遺伝毒性試験

該当する試験なし

2.6.7.9. In Vivo 遺伝毒性試験

該当する試験なし

2.6.7.10. がん原性試験

該当する試験なし

2.6.7.11. 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

該当する試験なし

2.6.7.12. 生殖発生毒性試験：受胎能及び胚・胎児発生に関する試験

Test Article: SB-264091 (Rat anti-human IL-5 monoclonal antibody)

Report Title: Intravenous Study of Male and Female Fertility, Early Embryonic and Embryofetal Development in CD-1 Mice

Batch No.: SMF-28908-76

Species/Strain: Mouse/CD-1

Duration of Dosing: Males: weekly for 5 or 6 weeks, depending on time of mating
Females: for 2 weeks preceding cohabitation and during cohabitation (2 weeks maximum), and Days 0, 7 and 14 pc

Report No.: SB-240563/RSD-100P8V/1
Study No.: G97048

Initial Age: Approximately 11 weeks

Caesarean section; Day 18 pc

Location in CTD: 4.2.3.5.1.

Date of First Dose: 1 May 1997

Route/Frequency: Intravenous, once weekly

GLP Compliance: Yes

NOAEL: F0: 50 mg/kg;
F1 fetuses: 50 mg/kg

Vehicle/Formulation: 20 mM sodium phosphate, 150 mM sodium chloride, pH 7.4

Data Collected: F0; clinical observations, body weight, food consumption, estrous cycle, mating trial, caesarean section deliveries, organ weights (male reproductive organs), sperm evaluation, F1; fetal examinations

Conclusion: There was no effect on mating, fertility, gonadal function, early embryonic or embryofetal development.

Dose (mg/kg)		0	0.5	50
F0 males:	Numbers of Animals:	25	25	25
	Mortalities	0	0	1[a]
	No. of sperm (x10^6/gram cauda epididymis)	1691	1516	1680
	Sperm motility (% motile cells)[b]	91	89	94
F0 females:	Numbers of Animals:	25	25	25
	Mortalities	0	0[c]	2[d]
	No. of Estrous Cycles/14 days	2.8	2.7	2.8
	Mating Incidence (%)[e]	100	100	100
	Pregnancy Inidence (%)[f]	88	87	83
	No. of corpola lutea	12.9	13.3	12.6
	No. of implants	12.1	12.4	11.3
	Pre Implant Loss (%)	6.0	7.6	10.8
	Implants Resorbed (%)	9.3	22.0	16.5

Test Article: SB-264091 (Rat anti-human IL-5 monoclonal antibody)

Dose (mg/kg)		0	0.5	50
F1 fetuses:	No. of live fetuses/litter (Male/Female)	10.9 (5.1/5.8)	9.9 (5.3/4.6)	9.4 (5.1/4.3)
	No. of dead fetuses/litter	0.1	0.0	0.1
	Body weight (Male/Female) (g)	1.39/1.33	1.41/1.32	1.47/1.42
	Fetal malformations[g]			
	total incidence	3/243 (3/22)	3/208 (3/20)	6/179 (4/18)
	cleft palate	1/243 (1/22)	0/208 (0/20)	4/179 (2/18)
	dilated third ventricle	0/119 (0/22)	0/103 (0/20)	1/93 (1/18)
	third ventricle not evident	0/119 (0/22)	1/103 (1/20)	0/93 (0/18)
	diencephalon abnormally shaped	0/119 (0/22)	1/103 (1/20)	1/93 (1/18)
	encephalocele	0/119 (0/22)	0/103 (0/20)	1/93 (1/18)
	cerebral hemisphere small	0/119 (0/22)	1/103 (1/20)	0/93 (0/18)
	lateral cerebral hemispheres misshapened	0/119 (0/22)	1/103 (1/20)	0/93 (0/18)
	folded retina	2/119 (2/22)	2/103 (2/20)	0/93 (0/18)
	lens ectopic	0/119 (0/22)	1/103 (1/20)	0/93 (0/18)

Key:
a = Animal died 4 days after only a single dose and therefore unlikely to be drug-related.
b = Exclude animals with no sperm present.
c = a female died on day 23 after convulsions. Necropsy revealed a break in the cervical vertebrae and therefore the death was accidental.
d = 2 females died on days 28 and 7 pc. Due to the fact these animals died the day of dosing, it is likely that these animals died of an anaphylactoid response.
e = Mating incidence = No. of females inseminated / No. of females evaluated.
f = Pregnancy incidence = No. of females pregnant / No. of females inseminated.
g = Fetuses (litters): No. of affected/ No. of examined.
pc = postcoitum.

2.6.7.13. 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

受胎能及び胚・胎児発生に関する試験（2.6.7.12.）として記載した。

2.6.7.14. 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生に関する試験

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Report Title: Intravenous Study for Effects on Pre- and Postnatal Development in Cynomolgus Monkeys

Batch Nos.: U96257 and U97281

Species/Strain: Monkey/cynomolgus
Initial Age: At least 3 years old
Date of First Dose: 6 January 1999
NOAEL: F0 females: 100 mg/kg;
F1 infants: 100 mg/kg

Route/Frequency: Intravenous, once monthly from Day 20 to 140 pc for 5 doses
Vehicle/Formulation: 20 mM sodium phosphate dibasic, 0.02% polysorbate 80, 6.2% sucrose, pH 7.0

Report No.: CD2003/01020/00
Study No.: G98148
Location in CTD: 4.2.3.5.3.
GLP Compliance: Yes

Data Collected: Clinical signs, body weight, monitoring of pregnancy, neonatal/infant examination, milk sampling, toxicokinetics (maternal plasma, milk and offspring plasma), anti-SB-240563 antibodies, hematology, lymphocyte phenotyping, immunoglobulin measurements, evaluation of immune system in offspring.
Conclusion: SB-240563 did not produce maternal toxicity, affect pregnancy outcome or natural delivery. Offspring were passively exposed to SB-240563 in utero, and drug was detectable in infant plasma through 6 months post partum. There was no effect of SB-240563 on the physical, hematologic or immunologic development of offspring. Minimal levels of SB-240563 were detected in maternal milk. A low incidence of anti-SB-240563 antibodies was observed which did not affect pregnancy outcome or offspring.

Dose (mg/kg)		0	10	100
Dams:	Numbers of Pregnant Females:	12	12	12
	AUC (0-30days) (μg.h/mL):	NT	38857	254111
	C_{24}[a] (μg/mL): Dose 1 (n = 12)	NT	144	1059
	Dose 5 (n = 9)	NT	165‡	1159
	Maternal Milk SB-240563 Concentration (ng/mL):			
	Day 14 pp	NT	NQ	141.8 (n=6)
	Day 28 pp	NT	NQ	72.5 (n=2)
	Day 91 pp	NT	NQ	NQ
	Day 178 pp	NT	NQ	NQ
	Maternal Mortality:	0	1[b]	0
	Maternal Anti-SB-240563 Antibodies:			
	Numbers of positive animals	0	1	0
	Number of Abortions	2	0	2
	Number of Fetal Deaths	0	1	0
	Number of Stillbirths	1	2	2

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Dose (mg/kg)		0	10	100
	Hematology:			
	Absolute eosinophil count ($x10^9$/L)[d]			
	pre-dose	0.31	0.14	0.19
	Day 80 pc	0.15	0.03	0.05
	Day 140 pc	0.09	0.05	0.06
Infants:	Infant Plasma SB-240563 Concentration (µg/mL)			
	Day 14 pp	NT	16.9 (n=4)	143 (n=6)
	Day 28 pp	NT	10.4 (n=4)	74.2 (n=5)
	Day 91 pp	NT	0.63 (n=5)	4.60 (n=8)
	Day 178 pp	NT	NQ	0.12 (n=3)
	Infant Mortality:			
	Number of live infants on day of birth	9	8	8
	Gender distribution of offspring (M / F)	3 / 5 [e]	3 / 5	4 / 4
	Number of infants which died within hours of birth	1	0	0
	Number of infants which died on Day 1 after birth	0	1	0
	Number of infants which died on Day 5 after birth	0	1	0
	Number of surviving offspring	8	6	8
	Infant Anti-SB-240563 Antibodies:			
	Numbers of positive animals	0	1[c]	0

Key:
a = The concentration at 24 hours post dose has been reported, since a 5 minute post dose sample (expected observed Cmax) was not collected following Dose 5.
b = One animal (No. 9454) was killed moribund on Day 62 pc.The animal showed body weight loss from Day 27 pc (3.4 kg) through Day 62 pc (2.2 kg) and reduced food consumption was evident between Day 38 and 62 pc. This animal showed from Day 59 to 62 pc a bad physical condition, apathy and was sluggish. Infrared supplement was given during the same period. Necropsy revealed a gall bladder filled with dark- green fluid and small (2 or 5 mm) red foci on the lumenal surface, an isolated finding in this study that was unlikely related to treatment and unlikely to be the cause of the death. The fetus was removed and the size of the fetus was smaller than expected for Day 62 pc (approximately comparable to Day 50 pc).The occurrence of one mortality in the low dose group is considered to be incidental and not related to treatment with SB-240563.
c = The mother of the infant had detectable anti-SB-240563 antibodies.
d = Absolute eosinophil count was calculated by multiplying the total white blood cell count by the % of eosinphils counted with a microscope.
e = Gender not given for the infant that died shortly after birth.
pc = postcoitum; pp = postpartum; NQ = Not quantifiable (<50.0 ng/mL); NT = Not tested.

2.6.7.15. 新生児を用いた試験

該当する試験なし

2.6.7.16. 局所刺激性試験

Test Article: Mepolizumab (SB-240563)

Species/ Strain	Route (Vehicle/Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Number of Animals/Sex/ Group	Noteworthy Findings	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Monkey/ cynomolgus	Subcutaneous (thigh) (80 mM sodium phosphate dibasic, 24.8% w/v sucrose and 0.08% w/v polysorbate 80, pH 6.7 / solution)	2 Doses; 14 days apart	60 (125 mg/site, 1.25 mL)	3F	Minimal to mild reddening at all vehicle- and drug-treated injection sites was noted at approximately 4 hours and thereafter for up to 24 hours post-dosing. Autopsy or histopathological examination was not performed.	SB-240563/RSD-100ZHH/1 (G98168)	4.2.3.6.

2.6.7.17. その他の試験

Test Article	Species/ Strain	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Number of Animals/ Sex/Group	Noteworthy Findings	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Immunogenicity								
SB-264091	Mouse/ CD-1	Intravenous (20 mM sodium phosphate and 150 mM sodium chloride,pH 7.0/ solution)	Single; 3 doses once weekly	0, 5, 50	24F 15F	There were positive anti-SB-264091 antibody responses after treatment with 5 or 50 mg/kg of SB-264091. Lower plasma drug concentration appeared to be associated with the presence of anti-SB-264091 antibodies (7 of 11 mice). There were no drug-related effects on clinical signs or body weight. Mean eosinophil counts for mice given 5 or 50 mg/kg were decreased to 0.03 to 0.08 x 10^9/L compared to control values of 0.14 to 0.36 x 10^9/L on Days 8, 15 and 29.	SB-240563/RSD-100MZP/2 (I97040)	4.2.3.7.1.
Mepolizumab (SB-240563)	Rabbit/ New Zealand White	Intravenous (125 mg/kg: 20 mM sodium phosphate, 6.2% sucrose, 0.02% polysorbate 80, pH 7.0/solution. 250 mg/kg: 40 mM sodium phosphate, 12.4% sucrose, 0.04% polysorbate 80, pH 7.0/solution.)	SB-240563; IV Single/ rhIL-2; SC 3 doses (every other day)	125/0 0/0.022 250/0.022 (SB-240563/ rhIL-2)	3F	125mg/kg of SB-240563 did not produce a consistent effect on blood eosinophils. The presence of substancial plasma concentrations of SB-240563 did not affect basal or rhIL-2-induced eosinophil counts in the rabbit, hence, it is concluded that SB-240563 is not pharmacologically active in vivo. No anti-mepolizumab antibodies were detected in rabbits.	SB-240563/RSD-100XMR/1 (I96167)	4.2.3.7.1.

Test Article	Species/ Strain	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Doses (mg/kg)	Number of Animals/Sex /Group	Noteworthy Findings	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Immunotoxicity								
SB-264091	Mouse / C57bl	Intraperitoneal (phosphate buffered saline, pH 7.4 /solution)	Once weekly for 7 weeks (7 doses)	0, 0.5, 50	30F	SB-264091 treatment significantly reduced the eosinophilia response to *Mesocestoides corti* infection on Day 21, but did not adversely alter other aspects of inflammatory responses, parasite burden in peritoneum or liver, or survival, indicating that host defense was not impaired by treatment with SB-264091.	CD2005/ 01090/00 (I98147)	4.2.3.7.2.

Test Article	Species/ Strain	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Number of Animals/Sex /Group	Noteworthy Findings	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Other								
Mepolizumab (SB-240563)	Human tissues	In vitro (20 mM sodium phosphate and 150 mM sodium chloride, pH 7.4 /solution)	NA	25 µg/mL	NA	Immunohistochemical analysis of mepolizumab binding to fixed, frozen sections of human tissues (n=1-3) revealed a highly restricted binding pattern; primarily to leukocytes in the bone marrow, spleen, lymph node and tonsil. Weak staining of inflammatory cells in one specimen of the prostate was also observed.	SB-240563/RSD-100KGT/1 (G96131)	4.2.3.7.7.
Mepolizumab (SB-240563)	*Drosophila* cell line	In vitro (Dulbecco's phosphate buffered saline with cations)	NA	0, 1, 10, 100 µg/mL	NA	Biotinilated mepolizumab was found to positively stain rhIL-5 transfected *Drosophila* cells. No staining was observed in RS virus F-protein transfected *Drosophila* cells	SB-240563/RSD-100DBX/2 (M96139)	4.2.3.7.7.

Test Article	Species/ Strain	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Number of Animals/Sex /Group	Noteworthy Findings	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Other								
Mepolizumab (SB-240563)	Monkey/ cynomolgus	Subcutaneous[a] (upper hind limb) (20 mM sodium phosphate, 6.2% w/v sucrose and 0.02% polysorbate 80, pH 7.0 /solution)	Single	1 (0.04 mL/kg)	3F	The injections were well tolerated. Monkeys did not produce detectable antibodies.	SB-240563/RSD-100PLM/1 (I97100)	4.2.3.7.7.
Mepolizumab (SB-240563)	Monkey/ cynomolgus	Subcutaneous[a] (upper hind limb) (20 mM sodium phosphate, 6.2% w/v sucrose and 0.02% polysorbate 80, pH 7.0 / solution)	Single	1 (0.04 mL/kg)	3M	The injections were well tolerated. Monkeys did not produce detectable antibodies.	SB-240563/RSD-100TV7/1 (I97156)	4.2.3.7.7.

Test Article	Species/ Strain	Route (Vehicle/ Formulation)	Duration of Dosing	Dose (mg/kg)	Number of Animals/Sex /Group	Noteworthy Findings	Report No. (Study No.)	Location in CTD
Other								
Mepolizumab (SB-240563)	Monkey/ cynomolgus	Inhalation (Phosphate buffered saline containing 0.02% polysorbate 80, pH 7.4/solution)	Single	approximately 14-18	3F	There were no drug-related effects on clinical signs, pathology or chemistry, or body weights. A decrease in peripheral eosinophil count relative to baseline was observed in two monkeys. Antibodies to mepolizumab were detected in one animal on Day 7. The level of antibodies substantially increased over the course of the study and correlated with the increased plasma clearance of mepolizumab in this animal. Antibodies were also detected in another animal, but only on the last day of the study and the response was less intense than the first animal.	CD2008/ 00299/00 (N002807A)	4.2.3.7.7.

Key:
a = Medi-Jector Choice™ Needle-free Injector.
rhIL-5 = recombinant human interleukin-5; RS = respiratory syncytial; NA = Not applicable.

May 12 2015 16:28:16